

# **Die altersassoziierte Strukturveränderung bedingt eine funktionelle Kompensation im fMRT**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Julia Wendler  
geboren am 12.06.1989 in Weimar (Thüringen)

**Gutachter**

1. Prof. Dr. med. Farsin Hamzei (Moritz-Klinik Bad Klosterlausnitz)
2. Prof. Dr. med. Dorothee Saur (Universitätsklinikum Leipzig)
3. PD Dr. med. Carsten Klingner (Universitätsklinikum Jena)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2016

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ALM	allgemeines lineares Modell
BA	Brodmann-Areal
BA 44d	dorsaler Bereich des Brodmann-Areals 44
BMS	Bayesian Model Selection
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
DCM	Dynamic causal modelling
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
EPI	Echo-Planar-Imaging
E/R-Flip	encoding/retrieval flip
et al.	et alii
FG	fusiformer Gyrus
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults
HRF	Hemodynamic Response Function
IFG	inferiorer frontaler Gyrus
ISI	Interstimulus Intervall
MCI	Mild Cognitive Impairment
MNI	Montréal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Kortex
ROI	Region of interest
s	Sekunden
SMA	supplementär motorisches Areal
SPL	superiorer Parietallappen
SPM	Statistical Parametric Mapping
VBM	voxelbasierte Morphometrie
vs.	versus

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>3</b>
2.1	Kognitive Veränderungen im Alter.....	4
2.1.1	Behavioristische Befunde .....	4
2.1.2	Bildgebende Befunde .....	5
<b>3</b>	<b>Zielsetzung und Hypothesen .....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Grundlagen und Methodik .....</b>	<b>11</b>
4.1	Grundlagen der MRT .....	11
4.1.1	Detektion neuronaler Aktivierung im fMRT .....	12
4.2	Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie (VBM).....	13
4.3	Probanden .....	13
4.4	Versuchsablauf und fMRT-Messung .....	14
4.5	Entwicklung des experimentellen Paradigmas .....	15
4.6	Durchführung des experimentellen Paradigmas.....	15
4.7	Datenakquisition (fMRT-Parameter).....	18
4.8	Auswertung der fMRT-Daten.....	18
4.8.1	Datenvorverarbeitung (Preprocessing).....	18
4.8.1.1	Schicht-Zeitpunkt-Korrektur (Slice Timing) .....	19
4.8.1.2	Bewegungs- und Lagekorrektur (Realignment) .....	20
4.8.1.3	Koregistrierung (Coregister) .....	20
4.8.1.4	Normalisierung (Normalisation) .....	20
4.8.1.5	Räumliche Glättung (Smoothing) .....	20
4.8.2	Statistische Datenanalyse .....	21
4.8.3	Effektive Konnektivität unter Anwendung von DCM.....	24
4.9	Auswertung der VBM-Daten .....	25
4.9.1	Korrelationsanalyse.....	25
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
5.1	Behavioristische Daten .....	26
5.2	fMRT-Daten .....	26
5.2.1	Aktivierungsmuster Bedingungen vs. Ruhe .....	26
5.2.2	Vergleich Konzeptbildung vs. Kontrolle .....	27

5.2.3	Altersabhängige Unterschiede der Konzeptbildung .....	30
5.3	VBM Veränderungen in der grauen Substanz .....	31
5.4	DCM.....	34
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
6.1	FMRT-Daten .....	41
6.1.1	Netzwerk der Konzeptbildung.....	41
6.1.2	Altersassoziierte Veränderungen der Konzeptbildung .....	44
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>56</b>
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	56
9.2	Tabellenverzeichnis .....	58
9.3	Flyer und Objekte.....	59
9.4	Danksagung.....	74
9.5	Ehrenwörtliche Erklärung .....	75

## 1 Zusammenfassung

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts stellt der demografische Wandel eine bedeutende Herausforderung für die Gesellschaft der Bundesrepublik Deutschland dar. Die Zahl der älteren Menschen in Deutschland wird in den kommenden Jahren weiterhin ansteigen. Diese Entwicklung bringt zum Beispiel auf gesundheitspolitischer Ebene Herausforderungen mit sich, da mit zunehmender Lebenserwartung das Risiko für Erkrankungen, wie zum Beispiel Schlaganfälle und dementielle Erkrankungen steigt. Deshalb ist ein gesundes Altern nicht nur mit hoher Lebensqualität verbunden, sondern auch gesamtgesellschaftlich auf unterschiedlicher Ebene von Relevanz.

Es stellt sich immer noch die Frage, wie das Gehirn auf das „gesunde“ Altern reagiert. Muss man davon ausgehen, dass mit dem gesunden Altern altersassoziierte Veränderungen im Gehirn dazu führen, dass Kompensationsmechanismen eintreten, so dass diese Menschen im Alltag nicht auffallen. Dies würde aber bedeuten, dass ab einem gewissen Grad an funktioneller und struktureller Einschränkung eine Kompensation für den Alltag nicht mehr möglich ist und diese Menschen Hilfe benötigen. Daher ist der Zusammenhang zwischen altersassoziierten kognitiven Veränderungen z.B. auf struktureller Ebene und der hieraus auf funktioneller Ebene bedingten Kompensation von Interesse. Mehrere Studien konnten bislang nachweisen, dass ältere Menschen über funktionelle Kompensationsmechanismen verfügen, indem sie zusätzliche bzw. andere Hirnareale rekrutieren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (Cabeza 2001, Cabeza 2002, Cabeza et al. 2002, Reuter-Lorenz und Lustig 2005). Da die bisherigen Untersuchungen entweder die Struktur oder die Funktion des Gehirns untersucht haben, wäre eine Untersuchung beider Bereiche von Bedeutung. Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, ob altersassoziierte strukturelle Veränderungen zu einer funktionellen Kompensation führen.

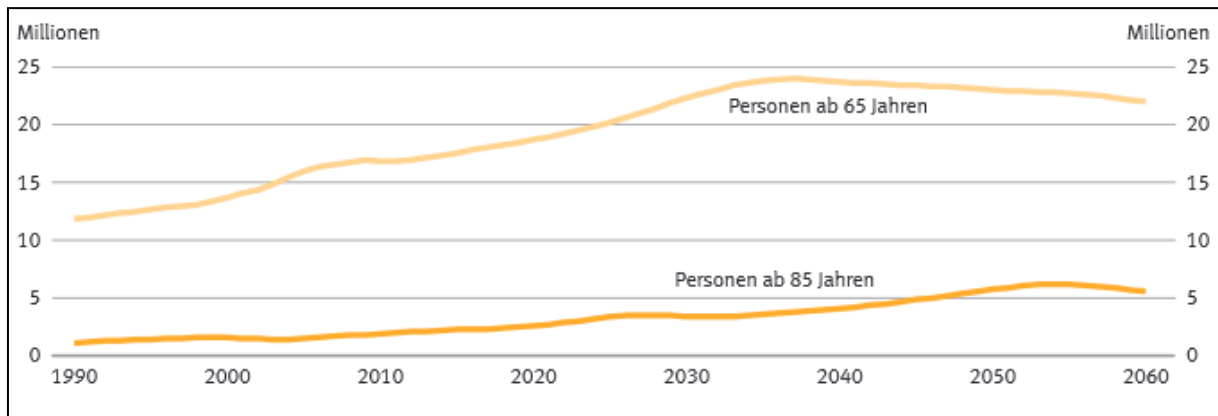
Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde ein kognitives Paradigma zum objektbezogenen Konzeptlernen entwickelt, dessen Präsentation im Rahmen einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Messung stattfand. In die Studie wurden 52 gesunde Probanden eingebunden. Diese wurden altersentsprechend der Gruppe „Jung“ bzw. der Gruppe „Alt“ zugeordnet. 24 jungen und 28 älteren Probanden wurden bekannte und unbekannte Objekte zunächst als Bild und anschließend als Video in der realen Gebrauchssituation präsentiert (Session 1). Hierbei lernten die Probanden den Gebrauch von neuen Objekten („objekt use“). Danach wurden die unbekannten Objekte ein zweites Mal präsentiert (Session 2). Nach jeder Objektpräsentation wurde ein Urteil hinsichtlich des Bekanntheits- bzw. Verständnisgrades abgegeben, somit konnte festgestellt werden, zu welchem Zeitpunkt die Probanden die Funktion des Objektes erlernt haben. Bei der Präsentation von Objekten wurde direkt im Magnetresonanztomographie -(MRT)- Scanner

die Frage gestellt, ob die Funktion des neuen dargestellten Objektes verstanden wurde. Diese behavioristischen Daten zeigen, dass keine Unterschiede zwischen der Gruppe Alt und der Gruppe Jung beim Erlernen vom Objektgebrauch vorliegen. Alle Probanden haben die unbekannten Objekte während der Session 1 sofort gelernt. Die Gruppenanalyse (Jung und Alt) der funktionellen MRT-Daten (fMRT) zeigen, dass das bereits aus vielen zuvor durchgeführten fMRT-Studien zu Objekten gleiche „Objektnetzwerk“ aktiviert wird. Hierbei zeigt sich ein Netzwerk bestehend aus beidseitigen dorsalen und ventralen visuellen Streams (extrastriärer Kortex, fusiformer Gyrus (FG), superiorer Parietallappen (SPL)). Des Weiteren sind Aktivierungen im prämotorischen Kortex (Brodmann-Areal (BA) 6), im supplementär motorischen Areal (SMA), im dorsalen Bereich der pars opercularis und in der pars triangularis des inferioren frontalen Gyrus (IFG) (dorsaler Bereich des Brodmann Areals 44 (BA 44d) und BA 45) sowie in subkortikalen Regionen (Thalamus und Hippocampus) zu finden.

Der Gruppenvergleich (Alt versus (vs.) Jung) beim Objektlernen zeigt jedoch einen Unterschied in der Aktivierung des Precuneus. Er wird bei den älteren Probanden beim Objektlernen weniger deaktiviert und damit stärker einbezogen im Vergleich zu den jüngeren Probanden. Die Rekrutierung dieses Areals in der Gruppe der älteren Probanden reflektiert einen funktionellen Kompensationsmechanismus. Denn in der Analyse der funktionellen Konnektivität der verschiedenen beteiligten Areale, war der Precuneus in eine funktionelle Interaktion (nur bei den älteren Probanden) mit anderen Arealen getreten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich bei der Gruppe Alt in der Analyse der strukturellen Bildgebung mittels der voxelbasierten Morphometrie (VBM, hier wurde das Ausmaß der grauen Substanz untersucht) atrophische Veränderungen in frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Hirnbereichen zeigen. Vor allem war aber in den weiterführenden Analysen die Höhe der Aktivierung im Precuneus in fMRT eng korreliert mit der Atrophie der grauen Substanz im BA 45 (BA 45 interagiert funktionell innerhalb des Objektnetzwerkes mit dem Precuneus). Daher können wir davon ausgehen, dass mit altersassoziierten atrophischen Prozessen der grauen Substanz eine funktionelle Kompensation (bei unserem Paradigma über den Precuneus) stattfindet.

## 2 Einleitung

Der demografische Wandel in der Bundesrepublik Deutschland stellt zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine bedeutende Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Die Folge ist eine stetig zunehmende Überalterung der Bevölkerung. Deutschlandweit hat jede fünfte Person bereits das 65. Lebensjahr erreicht (1). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wird die Zahl der Menschen jenseits des 65. Lebensjahres weiter steigen und ihren Höhepunkt mit etwa 24 Millionen bis Mitte der 2030er Jahre erreichen (Abbildung 1) (1).



**Abbildung 1:** Darstellung der Entwicklung der älteren Bevölkerung in Deutschland von 1990 bis 2060 (Statistisches Bundesamt, [www.destatis.de](http://www.destatis.de)).

Allerdings konfrontiert uns die immer älter werdende Bevölkerung mit neuen gesundheitspolitischen Problemen, da mit zunehmender Lebenserwartung das Risiko für Erkrankungen steigt. Der Schlaganfall ist beispielsweise eine Erkrankung, deren Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt. So entfallen auf die Altersgruppe der über 60-jährigen fast 85 % der Schlaganfälle in Deutschland (2). Aufgrund der demografischen Alterung wird hierzulande ein weiteres Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit erwartet (2). Hinzu kommt, dass viele Patienten in Folge des Schlaganfalls vor allem motorische Störungen, vorwiegend in Form einer Halbseitenlähmung (Hemiparese bzw. -plegie) aufweisen, die zu einer enormen Beeinträchtigung der Betroffenen im Alltag führen kann. Die entstehenden Folgekosten des Schlaganfalls sowie die Kosten für Akutbehandlung und Rehabilitation verursachen hohe Ausgaben im Gesundheitswesen (3). Des Weiteren ist das Alter ein Hauptrisikofaktor für kognitive Defizite und neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Demenzerkrankungen. Jeder vierte ältere Erwachsene leidet an leichter kognitiver Beeinträchtigung (englisch „Mild Cognitive Impairment“, abgekürzt MCI), welche eine Art



Grauzone zwischen gesundem Altern und Demenz darstellt (Heinz et al. 2010). Das Risiko von MCI-Patienten, innerhalb eines Jahres eine Alzheimer-Demenz (AD) zu entwickeln, beträgt 10-12 % und ist damit erhöht (Heinz et al. 2010). Im weiteren Verlauf der AD kommt es zu einem fortschreitenden Abbau in vielen kognitiven Bereichen, der noch nicht heilbar ist. Aus diesem Grund spielt die Untersuchung der zugrunde liegenden neuronalen Veränderungen eine entscheidende Rolle in der derzeitigen Hirnforschung, zum einen, um kortikale Störungen besser zu charakterisieren, deren Risiko mit zunehmendem Alter ansteigt, zum anderen, um die kompensatorischen Vorgänge zu verstehen, die mit den altersassoziierten neuronalen Veränderungen einhergehen.

## **2.1 Kognitive Veränderungen im Alter**

In Anbetracht der zunehmenden Alterung unserer Gesellschaft stellt die Erforschung alterungsbezogener Veränderungen der Kognition eine wichtige Rolle für die Wissenschaft dar. Durch die Vielseitigkeit neuronaler und neuropsychologischer Veränderungen im Alter wird eine klare Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Alterungsprozessen deutlich erschwert. Im Folgenden wird den behavioristischen Aspekten des Alterns sowie den damit einhergehenden neuronalen Modifikationen näher auf den Grund gegangen.

### **2.1.1 Behavioristische Befunde**

Der menschliche Alterungsprozess geht mit einem Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit einher. Dabei sind der Beginn, das Ausmaß und der Grad des Voranschreitens dieses altersbedingten Abbaus individuell verschieden und von vielen Faktoren (Genetik, Lebensstil, Umweltbedingungen usw.) abhängig (Heinz et al. 2010).

Die kognitive Leistungsfähigkeit gehört zu den am meisten untersuchten Bereichen in der Altersforschung. Im Rahmen der Berliner Altersstudie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von Personen zwischen 70 und über 100 Jahren mit Hilfe einer Längsschnittstudie untersucht (Begabungsforschung 2012). Altersunterschiede waren in Wahrnehmungsgeschwindigkeit, Gedächtnisleistung, Wortflüssigkeit und im Wissen nachzuweisen. Es zeigte sich, dass biologisch geprägte Komponenten von Intelligenz, die sogenannte Mechanik oder fluide Intelligenz (z.B. Wahrnehmungsgeschwindigkeit) mit dem Alter negativ korrelieren. Im Gegensatz dazu zeigte sich für kulturell geprägte Intelligenzkomponenten, die sogenannte Pragmatik oder kristalline Intelligenz (z.B. Wissen) nur bei sehr alten Menschen ein negativer Zusammenhang mit dem Lebensalter (Begabungsforschung 2012). Tätigkeiten, die das erworbene Wissen und semantische Gedächtnis beanspruchen, zeigen bis ins hohe Alter wenig Beeinträchtigung. Dagegen sind

die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis sowie das Abrufen von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis durch einen lebenslang linearen Abfall gekennzeichnet.

Des Weiteren lässt das Reaktionsvermögen im Alter häufig nach. Es wird vermutet, dass die verlangsamte Reaktion auf die nachlassende Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung hinsichtlich kognitiver Aufgaben zurückzuführen ist (Salthouse 1996). Die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung wurde daran gemessen, wie schnell junge und ältere Erwachsene beurteilen konnten, ob es sich um zwei gleiche oder unterschiedliche Figuren oder Buchstaben handelte. Aus einer anderen Studie geht hervor, dass die nachlassenden sensorischen Funktionen, wie das Seh- und Hörvermögen bei den Altersunterschieden eine größere Rolle als die Geschwindigkeit spielen (Baltes und Lindenberger 1997). Baltes und Lindenberger (1997) stellten fest, dass diese sensorischen Parameter 49 % der gesamten Aufgabenvarianz von 14 unterschiedlichen Aufgaben in einer Gruppe von Erwachsenen im Alter von 69 bis 105 Jahre ausmachte. Alternativ wird vermutet, dass die im Alter nachlassenden exekutiven Funktionen (z.B. Prozesse des Arbeitsgedächtnisses, inhibitorische Funktionen, Fähigkeit des Aufgabenwechsels) den alterungsbezogenen Kognitionsverlust hervorrufen (Park et al. 2001). Die exekutiven Funktionen spielen eine entscheidende Rolle beim strategischen Abspeichern von neuen Informationen sowie beim Abrufen von bereits Gelerntem aus dem Langzeitgedächtnis, also zum Beispiel beim Lernen. Besonders hervorzuheben sind die inhibitorischen Funktionen hinsichtlich des Kognitionsverlustes im Alter. Es wird vermutet, dass ältere Menschen Schwierigkeiten bei der Unterdrückung unwichtiger Informationen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zu jüngeren Menschen haben (Hedden und Park 2001, May et al. 1999). Dabei ist die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses für die Aufnahme von Informationen begrenzt. Möglicherweise lassen bei älteren Menschen Löschvorgänge im Arbeitsgedächtnis nach, um irrelevante Informationen auszublenden bzw. zu ignorieren. Damit einhergehend lässt die Funktion des Arbeitsgedächtnisses im alternden Gehirn vermutlich nach. Dies kann die Ausführung zielgerichteter Handlungen im Alter beeinträchtigen und erklärt vermutlich die schlechteren Leistungen im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen bei Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben.

Es stellt sich nun die Frage, welche neuronalen Korrelate diesen altersabhängigen behavioristischen Veränderungen zu Grunde liegen.

### **2.1.2 Bildgebende Befunde**

Die Alterungsprozesse des Gehirns gehen mit charakteristischen strukturellen Veränderungen auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene einher. Mehrere neurowissenschaftliche Forschungsarbeiten der letzten zehn Jahre beschäftigten sich mit

den altersabhängigen makroskopischen Veränderungen. Bildgebende Verfahren ermöglichen dabei, alterungsassoziierte Einschränkungen der Leistungsfähigkeit zu erforschen. Mit Hilfe der MRT wurde das kognitive Altern, das vermutlich aus den neurobiologischen Gehirnveränderungen im Alter resultiert, untersucht. Unter Anwendung spezieller Analyseverfahren können Veränderungen in der grauen und weißen Substanz aus der tomographischen Bildgebung quantitativ bestimmt werden. Auch der kombinierte Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der neuronalen Aktivierung, die mit Hilfe der sogenannten funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) dargestellt wird, kann zum Verständnis der altersbezogenen kognitiven Veränderungen beitragen. Im Folgenden werden die strukturellen und funktionellen kortikalen Veränderungen im Alter erläutert.

Mit steigendem Lebensalter verringert sich die Hirnsubstanz. Bereits ab dem 20. Lebensjahr nimmt das Gesamtvolumen des Gehirns mit fortschreitendem Alter ab (Raz et al. 2005). Studien zeigen, dass lokale hirnmorphologische Unterschiede zwischen jungen und älteren Menschen vorliegen, die sich in einer Verminderung der grauen Substanz äußern (Haug und Eggers 1991, Resnick et al. 2003). Mit zunehmendem Alter unterliegt das Volumen der grauen Substanz, sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Regionen, einem Rückgang (Draganski et al. 2011, Giorgio et al. 2010, Peelle et al. 2012, Terribilli et al. 2011). Man spricht dabei auch von einer fortschreitenden Hirnatrophie im Alter. Diese Atrophie ist nicht gleichmäßig über das Gehirn verteilt, da spezifische Atrophien der grauen Substanz insbesondere in fronto-parietalen und subkortikalen Regionen lokalisiert sind (Raz et al. 2007, Ward et al. 2008). Ein besonders schneller Rückgang konnte in den inferioren Regionen des frontalen Kortex (z.B. Insula und linker IFG) und im Bereich des zentralen Sulcus nachgewiesen werden (Peelle et al. 2012). Giorgio et al (2010) gelang der Nachweis, dass ausgeprägte Atrophien der grauen Substanz bereits im mittleren Lebensalter beginnen. Die frühesten Atrophien konnte er im frontalen Kortex detektieren. Weiterhin kann sich mit zunehmendem Alter auch ein Volumenrückgang in der weißen Substanz vollziehen (Giorgio et al. 2010). Mit Hilfe der Diffusion Tensor Imaging Sequenzen des MRT (DTI) kann die Richtungsabhängigkeit der Diffusion in der weißen Substanz mit der Berechnung der fraktionellen Anisotropie gemessen werden. Somit wird die Gerichtetheit der Faserverbindung in der weißen Substanz bestimmt. Auf diese Weise können Veränderungen in der weißen Substanz früher und sensitiver detektiert werden. Studien konnten mit Hilfe von DTI bislang zeigen, dass in allen Gehirnarealen ein bestimmter Abbau der weißen Substanz im Alter auftritt (Head et al. 2004, O'Sullivan et al. 2001). Dennoch wurden die größten altersbedingten Veränderungen der weißen Substanz im präfrontalen Kortex (PFC) sowie im anterioren Corpus Callosum nachgewiesen (Bartzokis et al. 2003, Head et al. 2004). Des Weiteren zeigte sich eine verbreitete altersabhängige Minderung in der

Mikrostruktur der weißen Substanz, die schon im jungen Erwachsenenalter beginnt (Giorgio et al. 2010).

Betrachtet man die oben genannten Veränderungen, so ist es nicht erstaunlich, dass ältere Erwachsene Funktionsdefizite in kognitiven Bereichen (logisches Denken, Lernen) bzw. bei Verarbeitungsprozessen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit aufweisen. Dennoch ist jedes Gehirn individuell verschieden, ebenso die altersassoziierte Strukturveränderung. Aus diesem Grund zeigen einige ältere Menschen trotz struktureller alterungsbezogener Veränderungen im Gehirn mit jüngeren Menschen vergleichbare Leistungen. Welche neuronalen Kompensationsstrategien diesem Effekt zu Grunde liegen, ist bislang noch nicht restlos geklärt. Möglicherweise ist das Gehirn auch noch im hohen Alter in der Lage den Verlust neuronaler Strukturen zu kompensieren.

Durch die Positronenemissionstomographie (PET)- und fMRT-Studien gelang der Nachweis einer unspezifischen bzw. undifferenzierten Rekrutierung der Hirnareale während kognitiver Aufgaben bei älteren Erwachsenen. Demnach nimmt die Anzahl der Areale, die bei der Durchführung bestimmter kognitiver Aufgaben aktiviert werden, mit dem Alter zu bzw. es werden unterschiedliche Areale rekrutiert im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Den bisher durchgeführten Studien ist zu entnehmen, dass hinsichtlich kognitiver Aufgaben mit zunehmendem Alter eine bilaterale Hirnaktivierung im Vergleich zur lateralen Hirnaktivität bei jüngeren Probanden erfolgt (Cabeza 2001). Dieses Phänomen wird auch als hemisphärische Asymmetrie Reduktion bei älteren Erwachsenen (englisch „Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults“, abgekürzt HAROLD) bezeichnet (Cabeza et al. 2002). Obwohl die Theorie der altersbezogenen Asymmetrie Reduktion eindeutig belegt werden konnte, ist deren Funktion bisher unklar. Es wird diskutiert, dass die bilaterale Aktivierung bei älteren Erwachsenen das altersbezogene neurokognitive Funktionsdefizit kompensiert (Kompensationshypothese) (Cabeza et al. 2002). Die Tatsache, dass eine bihemisphärische Einbeziehung der Hirnareale für eine erfolgreiche kognitive Restitution vor allem nach einer Hirnschädigung entscheidend ist, könnte die Kompensationshypothese belegen (Cabeza et al. 2002).

Eine weitere Erklärung für die Funktion des HAROLD-Modells stellt die Dedifferenzierungshypothese dar. Diese Theorie begründet die bilaterale Aktivierung mit der altersbezogenen Einschränkung bei der Rekrutierung spezialisierter neuronaler Mechanismen. Cabeza et al. (2002) griff diese beiden verschiedenen Hypothesen auf und untersuchte in einer PET-Studie die Aktivität im PFC bei jungen und älteren Erwachsenen während einer Gedächtnisaufgabe neu erlernter Wörter. Während einige ältere Erwachsene signifikante kognitive Defizite aufwiesen, verfügten andere über mit jüngeren Erwachsenen vergleichbaren Leistungsfähigkeiten. Darüber hinaus wurde in dieser Studie gezeigt, dass der PFC bei älteren Erwachsenen mit schlechteren Gedächtnisleistungen eine wie bei

jüngeren Erwachsenen beobachtete Aktivierung aufweist. Hingegen zeigte sich bei den älteren Erwachsenen mit besserer Gedächtnisleistung ein breiteres, bilaterales Aktivierungsmuster. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass - in Übereinstimmung mit dem HAROLD-Modell - ältere Erwachsene mit guten Gedächtnisleistungen eine neuronale Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie manifestieren, die vermutlich eine Art plastische Reorganisation der neurokognitiven Netzwerke widerspiegelt (Cabeza et al. 2002). Diese Erkenntnisse bestätigen demzufolge die Kompensationshypothese, da manche ältere Probanden vermutlich das kognitive Funktionsdefizit durch eine Reorganisation ihrer Hirnfunktionen kompensieren und damit eine bessere Leistung erzielen können.

Weiterhin interessant sind die Ergebnisse bisheriger fMRT-Studien zum kognitiven Altern, die eine altersbezogene Überaktivierung nachweisen (Reuter-Lorenz und Lustig 2005). Dabei geht die Überaktivierung mit altersäquivalenten Leistungen einher. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die gesteigerte Aktivierung vermutlich einen Kompensationsmechanismus im Alter darstellt, ohne den Leistungsverluste bei den älteren Menschen resultieren würden.

Es stellt sich nun die Frage, ob die oben genannten funktionellen Veränderungen die strukturellen Prozesse im alternden Gehirn kompensieren. Um dieser Fragestellung näher auf den Grund zu gehen, müsste man die strukturelle und funktionelle Integrität innerhalb des gleichen Probanden messen und anschließend mittels volumetrischer Messungen die altersbezogene Atrophie in den Regionen, in denen eine Überaktivierung stattfindet, nachweisen. In Verbindung mit gut erhaltenen kognitiven Leistungen würde dies dann bedeuten, dass die zusätzliche Rekrutierung bzw. vermehrte Aktivierung von Hirnarealen einen Verlust kompensiert.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen im Alter untersuchen. Zwar konnte gezeigt werden, dass die strukturellen Veränderungen zu einer funktionellen Kompensation führen, allerdings ist die aktuelle Datenlage dazu noch unvollständig. Vor kurzem wurde unter Anwendung der funktionellen Konnektivitätsanalyse die Auswirkung der Atrophie der grauen Substanz im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) auf die funktionellen Ergebnisse bei MCI-Patienten untersucht (Liang et al. 2011). Die Ergebnisse von Liang et al. (2011) zeigten eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich des DLPFC, die möglicherweise das Substrat der kognitiven Beeinträchtigung bei MCI-Patienten darstellt. Des Weiteren fand man, dass bei MCI-Patienten eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen dem linken DLPFC und dem rechten PFC vorliegt. Möglicherweise spiegelt dies einen kompensatorischen Mechanismus wider und beweist die Koexistenz funktioneller Diskonnektion und Kompensation bei MCI-Patienten.

Da bislang der Aspekt der funktionellen Kompensation struktureller Veränderungen im alternden Gehirn noch nicht eindeutig belegt ist, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dieser Fragestellung. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde in der vorliegenden Studie ein kognitives Paradigma zum objektbezogenen Konzeptlernen entwickelt.

### **3 Zielsetzung und Hypothesen**

Anknüpfend an den aktuellen Wissensstand bisher durchgeführter Studien, untersucht die vorliegende Arbeit, ob altersassoziierte strukturelle Veränderungen zu einer funktionellen Kompensation führen. Mit Hilfe der fMRT soll zunächst herausgefunden werden, ob sich das Netzwerk beim Erlernen neuer Objektkonzepte zwischen alten und jungen Probanden unterscheidet. Ferner soll untersucht werden, inwiefern diese Änderungen im funktionellen Netzwerk mit strukturellen Veränderungen des Gehirns einhergehen.

Folgende zwei Hypothesen werden in dieser Studie aufgestellt:

1. Hypothese: Es gibt altersabhängige Unterschiede im funktionellen Netzwerk beim Lernen von Konzepten von unbekannten Objekten zwischen jungen und älteren Probanden.
2. Hypothese: Die altersassoziierten Veränderungen im funktionellen Netzwerk sind durch strukturelle Unterschiede bedingt.

## **4 Grundlagen und Methodik**

### **4.1 Grundlagen der MRT**

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der Messung der Intensität unterschiedlicher Magnetresonanzsignale beruht. Dabei wird die Intensität dieser Signale vom unterschiedlichen Wassergehalt in den verschiedenen Geweben und von der chemischen und physikalischen Umgebung der Wasserstoffmoleküle beeinflusst. Befindet sich eine Person im Magnetfeld des Scanners, so werden die im Körper vorhandenen Wasserstoffmoleküle in Richtung des Magnetfeldes ausgerichtet. Durch das Einschalten eines Hochfrequenz-Senders wird ein elektromagnetisches Feld erzeugt und die Protonen durch die Resonanzfrequenz bis zu 90 Grad zum angelegten Magnetfeld ausgelenkt. Stärke und Dauer der Einwirkung des Feldes bestimmen dabei den Auslenkungswinkel der Protonen. Nach Abschalten des elektromagnetischen Feldes fallen die ausgerichteten Protonen wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Die Energiefreisetzung während der Rückkehr der Protonen in ihre Ausgangslage erfolgt in Form eines Photons bzw. einer elektromagnetischen Welle. Dieses elektromagnetische Signal wird vom Scanner detektiert und unter Anwendung einer zweidimensionalen Fourier-Transformation in einen kontrastierten MRT-Bildpunkt umgewandelt. Die Stärke des Magnetfeldes bestimmt die Resonanzfrequenz der Protonen und die Häufigkeit der freigesetzten Photonen. Relaxation der Protonen in longitudinaler, bzw. z-Richtung nennt man T1-Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation. Die Rückkehrgeschwindigkeit wird von der Schnelligkeit der Energieübertragung auf angeregte Molekülgitter, wie z.B. Protein- oder Lipidverbände im Gewebe beeinflusst. Die Relaxation in transversaler, bzw. xy-Richtung bezeichnet man als T2-Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation. Die T2-Relaxation ist von der Protonendichte des Gewebes sowie von der außen angelegten Stärke des Magnetfeldes abhängig.

Mit Hilfe der fMRT wurde die Leistung der MRT auf die Erfassung der Funktionen im Gehirn erweitert, da man den Kontrast zwischen aktiven und inaktiven Hirnarealen abbilden kann. Dabei wird die neuronale Aktivität anhand des „Blood-Oxygenation-Level-Dependent“ (BOLD)-Signals und dessen Erfassung mit Hilfe T2\*-gewichteter Bilder ermittelt. Die Grundlagen dieser funktionellen Bildgebung gehen auf die Entdeckungen von Michael Faraday im Jahre 1845 zurück. Er entdeckte die diamagnetische Eigenschaft von getrocknetem Blut (Tyndall 1868). Einige Jahre später erkannten Linus Pauling und Charles D. Coryell, dass die magnetische Suszeptibilität, also die Magnetisierbarkeit von



deoxygeniertem Hämoglobin um 22 % über dem Wert des oxygenierten Hämoglobins liegt (Pauling und Coryell 1936). Im Jahre 1990 beobachtete Seiji Ogawa im Tierexperiment den BOLD-Kontrast in Bezug auf MRT. Er entdeckte, dass sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut kernspintomographisch erfassen lassen (Ogawa et al. 1990). Im Gegensatz zum oxygenierten diamagnetischen Hämoglobin ist Deoxyhämoglobin paramagnetisch und verursacht Magnetfeldgradienten, indem es vorhandene Magnetfeldunterschiede verstärkt. Dementsprechend dient unser körpereigenes Blut als endogenes Kontrastmittel und ermöglicht indirekt Rückschlüsse auf funktionelle Vorgänge.

#### **4.1.1 Detektion neuronaler Aktivierung im fMRT**

Infolge eines Stimulus wird die Aktivierung eines entsprechenden Hirnareals hervorgerufen. Auf physiologischer Ebene wird in den Neuronenverbänden der aktiven Hirnregion durch vermehrte Synthese von Neurotransmittern und Membrandepolarisationen der Energiebedarf gesteigert (Jueptner und Weiller 1995). Diese Steigerung der Metabolismusrate führt zu einem Anstieg des lokalen zerebralen Glukoseverbrauchs, der über die sogenannte „neurovaskuläre Kopplung“ einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses bewirkt. Die genauen Mechanismen der neurovaskulären Kopplung sind derzeit noch unklar. Da bei diesem Vorgang mehr Sauerstoff antransportiert wird als durch die neuronale Aktivität umgesetzt werden kann, steigt der Sauerstoffgehalt im venösen Schenkel des Kapillarbetts an. Das Gleichgewicht zwischen Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin verschiebt sich zugunsten des diamagnetischen Oxyhämoglobins. Das paramagnetische Deoxyhämoglobin bewirkt normalerweise in seiner unmittelbaren Umgebung Magnetfeldinhomogenitäten und damit einen lokalen Magnetfeldgradienten. Durch die Abnahme des Anteils des paramagnetischen Deoxyhämoglobins kommt es nun zu einer Verringerung dieser Magnetfeldinhomogenitäten. Dieser Effekt wird in der Fachliteratur BOLD-Effekt genannt. Er bezeichnet den Signalanstieg in den BOLD-sensitiven T2\*-gewichteten Gradientenbildern (Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenzen), der von der Oxygenierung des Blutes abhängt. In dem aktiven Hirnareal kommt es zu einem erfassbaren Signalanstieg. Man bezeichnet diese Veränderung des MRT-Signals durch den BOLD-Effekt als hämodynamische Antwortfunktion (englisch „hemodynamic response function“, abgekürzt HRF). Diese HRF weist einen charakteristischen zeitlichen Verlauf auf. Nach der Stimuluspräsentation dauert es ungefähr zwei Sekunden bis zum Signalanstieg und vier bis sechs Sekunden bis zum Maximalwert der HRF. Danach folgt ein 30 Sekunden andauernder „Undershoot“. Im Gegensatz dazu setzt der gesteigerte Metabolismus durch neuronale Aktivität sofort ein. Der zeitliche Verlauf der HRF stellt für die exakte zeitliche Auflösung schneller fMRT-Sequenzen wie der hier verwendeten EPI-Sequenzen den begrenzenden Faktor dar. Um eine erfolgreiche Detektion

stimulusinduzierter Aktivierungen zu gewährleisten, muss beim Paradigmen-Design einer fMRT-Untersuchung der zeitliche Verlauf der HRF in Bezug auf Stimuluspräsentation und Antwortdetektion berücksichtigt werden.

## **4.2 Grundlagen der voxelbasierten Morphometrie (VBM)**

VBM ist ein sehr sensitives Verfahren, unter deren Anwendung lokale himnmorphologische Differenzen zwischen verschiedenen Probanden und Probandengruppen aus der tomographischen Bildgebung quantitativ bestimmt werden können. Der Begriff Voxel besteht aus den beiden Wörtern „volumetric“ und „pixel“ (Bildpunkt). Ein Voxel stellt das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels dar. Mit Hilfe der Morphometrie lässt sich die Form der Objekte durch quantifizierbare Größen charakterisieren. Hierfür werden die räumlich hochaufgelösten T1-Bilder mit Hilfe einer in SPM implementierten VBM-Toolbox speziell ausgewertet. Die VBM umfasst die räumliche Normalisierung der MRT-Bilder, die Segmentierung der weißen und grauen Substanz, die Glättung („smoothing“) und die statistische Analyse. Anschließend wird die Signalintensität in jedem Voxel bestimmt und die Intensitäten mit Hilfe eines t-Tests verglichen.

## **4.3 Probanden**

An der fMRT-Untersuchung nahmen insgesamt 52 gesunde, männliche und weibliche Personen, zwischen dem 22. und 75. Lebensjahr teil. Davon wurden 24 Probanden in die Gruppe „Jung“ (Altersbereich: 22 bis 38 Jahre, Mittelwert: 26 Jahre) und 28 Probanden in die Gruppe „Alt“ (Altersbereich: 49 bis 75 Jahre, Mittelwert: 63,16 Jahre) eingeschlossen. Die Auswahl der Probanden erfolgte gemäß den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

### **Einschlusskriterien:**

- freiwillige Teilnahme
- Alter zwischen 22 und 75 Jahre
- Rechtshänder/in nach Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)

### **Ausschlusskriterien:**

- Einnahme psychoaktiver Substanzen (z.B. Psychopharmaka, Drogen)
- Schädel-Hirn-Trauma oder andere bekannte Vorerkrankungen des Gehirns
- Unkorrigierte Beeinträchtigung der Sehkraft
- Schwangerschaft

- Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. Metallgegenstände im Körper, Herzschrittmacher, Tattoos im Gesicht oder Halsbereich, Platzangst)

Alle Probanden wurden vor der Untersuchung über das Versuchsprotokoll und die MRT-Untersuchung aufgeklärt. Jeder Proband erklärte sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit und gab hierzu sein schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorgelegt und von dieser genehmigt. Für die Erstellung des experimentellen Paradigmas (s. u.) wurden außerdem 23 weitere Versuchspersonen im Alter zwischen 19 und 65 Jahren rekrutiert.

#### **4.4 Versuchsablauf und fMRT-Messung**

Nach der Aufklärung über den Versuchsablauf und die Messmethode (fMRT) unterschrieb jeder Proband die jeweilige Einverständniserklärung. Weiterhin erfolgte ein Gespräch mit dem zuständigen Radiologen der Neuroradiologischen Abteilung des MRT-Forschungszentrums der Universität Jena über die allgemeinen Voraussetzungen und Bedingungen der Teilnahme an einer MRT-Untersuchung. Auch hierbei musste jeder Proband im Anschluss eine Einwilligungserklärung unterschreiben und der Radiologe die fMRT-Durchführung bewilligen. Anschließend wurden die Probanden mit den Räumlichkeiten, dem Personal sowie den Sicherheitsvorkehrungen des MRT-Forschungszentrums der Universität Jena vertraut gemacht. Nachdem sich die Versuchspersonen in einer Kabine umgezogen und alle elektromagnetischen Gegenstände (Schmuck, Piercings, Brille usw.) abgelegt hatten, legten sie sich in Rückenlage auf die Liege des Magnetresonanztomographen. Sodann erfolgte noch eine kurze Erläuterung zur Bedienung der Tastatur, die jeder Proband mit seiner rechten Hand bediente. Für den Lärmschutz bekamen alle Probanden Ohrstöpsel und einen Kopfhörer aufgesetzt. Der Kopfhörer war Teil der Gegensprechanlage, über die eine Kontaktaufnahme mit dem Probanden jederzeit möglich war. Nach Anlegen einer Kopfspule wurde der Kopf in einer für den Probanden angenehmen Position fixiert. Des Weiteren wurden die Probanden gebeten, den Kopf während der Messungen zur Vermeidung von Bewegungsartefakten nicht zu bewegen. Über einen Spiegel, der an der Kopfspule befestigt war, konnten die Probanden auf eine Leinwand am Kopfende der MRT-Röhre schauen. Bei Einstellung des Spiegels wurde darauf geachtet, dass der Proband ohne Schwierigkeiten die Leinwand im Blickfeld hatte.

Die Präsentation der Videosequenzen erfolgte über einen bereitgestellten Beamer. Über den an der Kopfspule befestigten Spiegel konnten die Probanden die Bilder, die auf die Leinwand projiziert wurden, anschauen.

#### **4.5 Entwicklung des experimentellen Paradigmas**

Für die Auswahl der Objektbilder (alltägliche Gebrauchsobjekte wie z.B. Haushaltsgeräte, Werkzeuge) wurden zunächst 84 Internetbilder ausgesucht und von 50 gesunden Probanden bewertet. Sie sollten den Bekanntheitsgrad der Objekte auf einer Skala von Eins (sehr bekannt) bis Fünf (sehr unbekannt) einschätzen. Die 14 unbekanntesten Objekte wurden für diese fMRT-Studie ausgewählt und als „unbekannte Objekte“ deklariert. Zusätzlich wurden noch die 14 bekanntesten Objekte ausgewählt, sodass unser Paradigma insgesamt 28 Objekte beinhaltete.

Als nächstes wurde die Funktion der 28 Objekte jeweils in einer Videosequenz dargestellt, die das Objekt in der realen Gebrauchssituation zeigt. Die Anfertigung der Videoaufnahmen erfolgte durch einen externen Graphik-Designer.

Anschließend wurden die Videosequenzen 20 gesunden Probanden präsentiert, um die Animationen in Bezug auf den Verständnisgrad für jedes Objekt zu hinterfragen. Die Probanden sollten den Verständnisgrad der Videosequenzen auf einer Skala von Eins (nicht verständlich) bis Fünf (leicht verständlich) einschätzen. Betrug die Einschätzung auf der Skala weniger als Fünf wurde das Video geändert und anschließend anderen Probanden zur erneuten Einschätzung gezeigt.

Zuletzt nahmen nur die Probanden, die nicht an der oben genannten Einschätzung hinsichtlich des Bekanntheits- bzw. Verständnisgrades der Objekte beteiligt waren, an der vorliegenden fMRT-Untersuchung teil.

#### **4.6 Durchführung des experimentellen Paradigmas**

Der Ablauf des experimentellen Paradigmas erfolgte in zwei Durchgängen (Sessions) im Event-related Design. In der ersten Session wurden die folgenden fMRT-Bedingungen durchgeführt: Während der Ruhebedingung fixierten die Probanden ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms. Im aktiven Teil (Stimulationsbedingung) wurden 28 Objekte (14 bekannte und 14 unbekannte Objekte) in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Nach der Präsentation eines Objektes in Form eines Bildes wurde der Proband nach dem Bekanntheitsgrad des Objektes gefragt (Erste Frage: „Ist Ihnen das Objekt bekannt oder unbekannt?“; diese Bedingung wurde als „Bild\_1\_bekannt“ für die Präsentation der Bilder der bekannten Objekte sowie als „Bild\_1\_unbekannt“ für die Präsentation der Bilder der unbekannten Objekte in der ersten Session bezeichnet).

Nach der Urteilsabgabe der Probanden hinsichtlich des Bekanntheitsgrades wurde das gleiche Objekt in der realen Gebrauchssituation in Form eines Videos präsentiert und der Proband nach dem Verständnisgrad des Objektes gefragt (Zweite Frage: „Haben Sie die

Funktion des gezeigten Objektes verstanden oder nicht verstanden?"; diese Bedingung wurde als „Video\_1\_bekannt“ für die Präsentation der Videos der bekannten Objekte und als „Video\_1\_unbekannt“ für die Präsentation der Videos der unbekannten Objekte in der ersten Session bezeichnet). Die Probanden wurden im Anschluss an jede Frage zum Bekanntheits- bzw. Verständnisgrad gebeten einen von zwei Knöpfen auf der Tastatur (linker Knopf: Ja/ rechter Knopf: Nein) zu drücken. In der zweiten Session wurden nur die 14 unbekannten Objekte in der gleichen Art und Weise wie in der ersten Session ein zweites Mal präsentiert (Diese Bedingung wurde als „Bild\_2\_unbekannt“ für die Präsentation der Bilder der unbekannten Objekte sowie als „Video\_2\_unbekannt“ für die Präsentation der Videos der unbekannten Objekte in der zweiten Session bezeichnet.). Diese Bedingung dient als Kontrollbedingung.

Mit Hilfe der Antworten der Probanden aus der ersten und zweiten Session können wir den genauen Zeitpunkt des Übergangs von einem unbekannten Objekt in ein bekanntes Objekt bestimmen. Die Präsentation der Bilder, Videos und Antworten erfolgte mit Hilfe der Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, [www.neurobs.com](http://www.neurobs.com)). Alle Antworten wurden in einer 5-button Photon Control Lumitouch response Box gesammelt.

Das folgende Event-related Design wurde für jedes einzelne Objekt in der gleichen Reihenfolge präsentiert:

**1. Ruhephase (Baseline)**

Jeder Versuch („Trial“) begann mit einer Ruhephase (Dauer: 500 Millisekunden (ms)), in der der Proband ein auf die Leinwand projiziertes weißes Kreuz auf schwarzem Hintergrund fixierte.

**2. Bild (Picture event)**

Das Bild des Objektes wurde gezeigt (Dauer: 5 Sekunden (s)).

**3. Antwort (Response event)**

Die Probanden wurden nach dem Bekanntheitsgrad gefragt und gaben dann ihre Antwort ab (Dauer: 2 s).

**4. Interstimulus Intervall (ISI)**

Ein zwischenzeitlicher Stimulus wurde eingefügt (Dauer: 6 bis 10 s). Dieser diente dem randomisierten Auswählen der Objekte und dem Phasenrauschen.

**5. Video (Video event)**

Das Video des animierten Objektes wurde gezeigt (Dauer der Videosequenzen: 3,6 s bis 5,2 s).

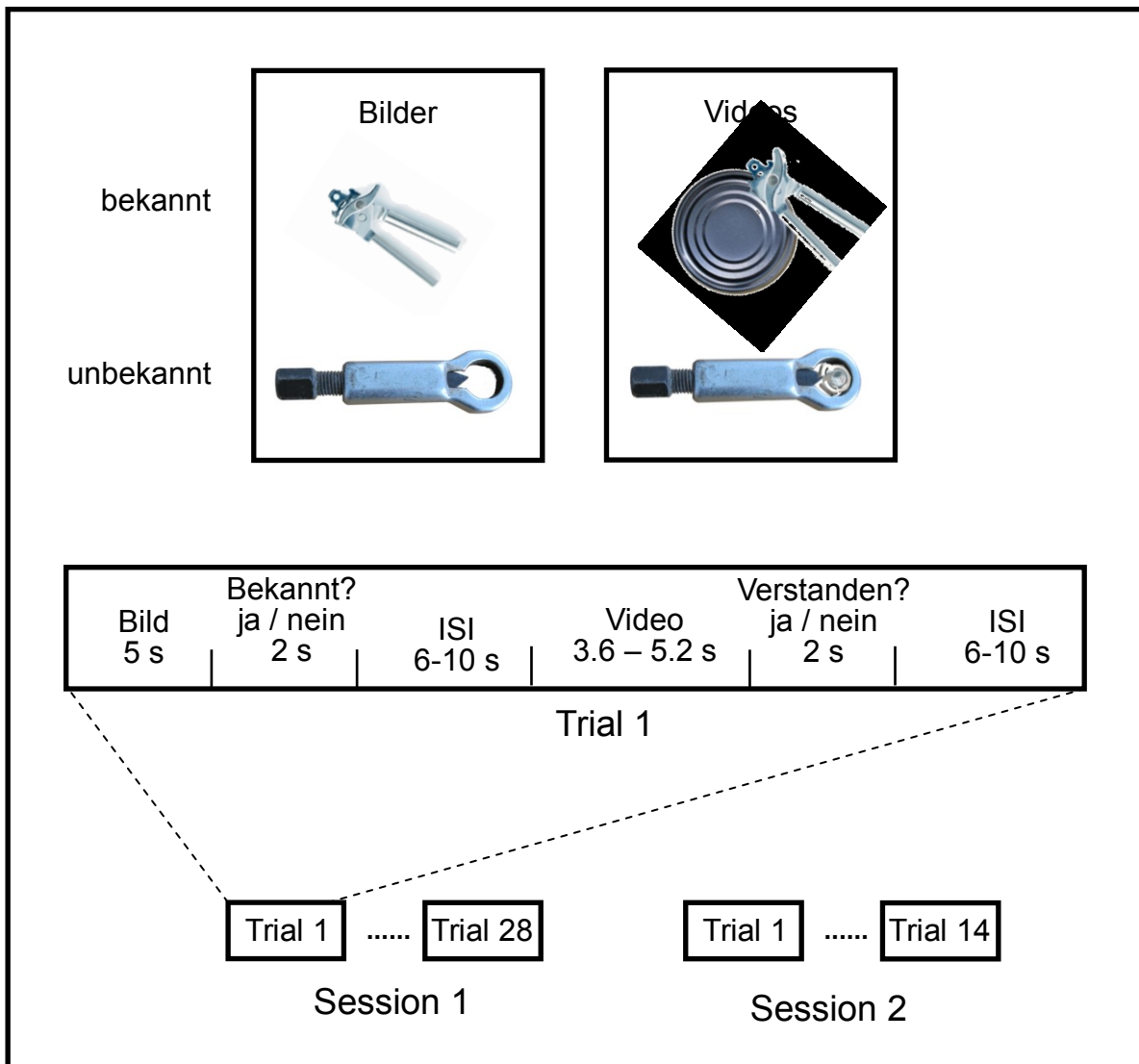
**6. Antwort abgeben (Response event)**

Die Probanden wurden nach dem Funktionsverständnis gefragt und gaben dann ihre Antwort ab (Dauer: 2 s).

## 7. Interstimulus Intervall (ISI)

Ein zwischenzeitlicher Stimulus wurde eingefügt (Dauer: 6 bis 10 s). Dieser diente dem randomisierten Auswählen der Objekte und dem Phasenrauschen.

Die schematischen Versuche („Trials“) mit zwei Paradigma Beispielen sind in der Abbildung 2 dargestellt. Mit Hilfe der Software „Presentation“ wurden die Events auf den Scanner synchronisiert.



**Abbildung 2:** Paradigmen Design (schematisch anhand von zwei Stimuli Beispielen verdeutlicht). Das verwendete Event-related Design wird für jeden Trial folgendermaßen durchgeführt: Bild (Picture Event) 5 s, Antwort zum Bekanntheitsgrad (Bekannt? Ja oder Nein) (Response Event) 2 s, ISI 6-10 s, Video (Video Event) 3.6-5.2 s, Antwort zum Verständnisgrad (Verstanden? Ja oder Nein) (Response Event) 2 s, ISI 6-10 s.

Direkt im Anschluss an die fMRT-Untersuchung wurden die Probanden gebeten, einen unangekündigten Fragebogen auszufüllen. Dieser diente der Verifizierung der im Scanner abgegebenen Antworten zur Bekanntheit der Objekte. Der Fragebogen enthielt Bilder der gezeigten Objekte und die Probanden wurden aufgefordert, entweder das Objekt zu benennen (falls bekannt) oder dessen Funktion so genau wie möglich zu beschreiben. Anschließend wurde der Fragebogen durch einen unabhängigen Prüfer ausgewertet. Die Funktion wurde als „verstanden“ bewertet, wenn der Proband in der Lage war die Funktion des Objektes zu beschreiben. Im Falle einer Diskrepanz zwischen der Antwort im Scanner und dem Fragebogen wurde der Proband von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

#### **4.7 Datenakquisition (fMRT-Parameter)**

Für die Messung stand ein MAGNETOM Trio (A Tim System 3 Tesla) Magnetresonanztomograph der Firma Siemens AG (Siemens TIM TRIO) mit 12-Kanal Kopfspule zur Verfügung. Gescannt wurden 30 transversale Einzelschichten (216 x 216 mm<sup>2</sup> Field of View, 64 x 64 Matrix, 3 mm Schichtdicke, kein Gap). Für die Gewinnung der funktionellen Bilddaten wurde eine BOLD-sensitive T2\*-gewichtete EPI-Sequenz aufgenommen (Time to Repeat: 2150 ms, Time to Echo: 30 ms, 90° Flipwinkel). Die ersten vier Bilder jedes Durchlaufes wurden automatisch gelöscht, um die Longitudinalmagnetisierung anzugleichen.

Weiterhin wurde von jedem Probanden am Versuchstag noch eine hochauflösende T1-gewichtete MRT-Sequenz (160 sagittale Schichten, 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> Voxelgröße, Time to Echo: 3.93 ms) aufgenommen, um die funktionellen Bilder zur besseren anatomischen Orientierung später daran anzugleichen.

#### **4.8 Auswertung der fMRT-Daten**

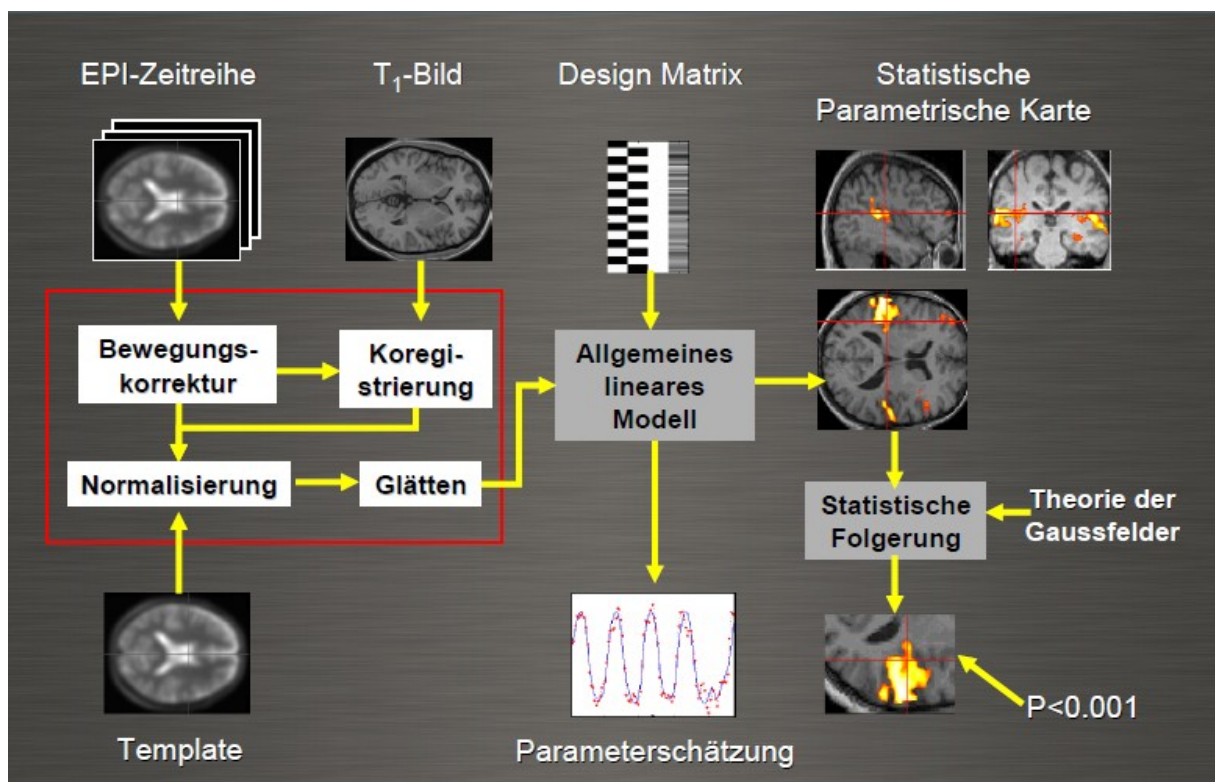
##### **4.8.1 Datenvorverarbeitung (Preprocessing)**

Die fMRT-Daten wurden mit Hilfe des Programms „Statistical Parametric Mapping (SPM)“ (SPM8; The Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) ausgewertet. SPM ist eine Software auf der Basis von MATLAB mit einer Anwendungsoberfläche in MATLAB 2011a der Firma Mathworks Inc., Natic (Massachusetts, USA).

Für die statistische Auswertung müssen die fMRT-Daten vorher in mehreren Schritten vorverarbeitet werden. Die einzelnen Schritte der Datenvorverarbeitung (Preprocessing) wurden in der nachstehenden Reihenfolge durchgeführt:

1. Schicht-Zeitpunkt-Korrektur (Slice timing)
2. Bewegungs- und Lagekorrektur (Realignment)
3. Koregistrierung (Coregister)
4. Normalisierung (Normalisation)
5. Räumliche Glättung (Smoothing)

Mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells (ALM) erfolgen anschließend die Erstellung eines statistischen Modells sowie die statistische Datenanalyse. In der folgenden Abbildung 3 sind die Arbeitsschritte der SPM-Datenanalyse dargestellt.



**Abbildung 3:** Überblick SPM-Datenanalyse (Gaser 2012).

#### 4.8.1.1 Schicht-Zeitpunkt-Korrektur (Slice Timing)

Dieser erste Schritt der Datenvorverarbeitung erfolgt aufgrund des experimentellen Paradigmas im Event-related Design. Die zu unterschiedlichen Zeitpunkten gescannten EPI-Schichten verursachen eine Vergrößerung des Interpolationsfehlers und damit verbunden Veränderungen des gemessenen BOLD-Signals. Demzufolge müssen die zeitlich versetzten Schichtaufnahmen zunächst korrigiert werden. Dabei wird eine Verschiebung des Zeitsignals aller Schichten auf eine Referenzschicht vorgenommen (Phasenkorrektur). Dies erzeugt den Effekt, dass alle Bilder zur gleichen Zeit entstanden sind.



#### **4.8.1.2 Bewegungs- und Lagekorrektur (Realignment)**

Minimale Bewegungen der Probanden während des Datenaufnahmezeitraumes sind nicht vollständig vermeidbar. Da bereits geringste Translations- und Rotationsbewegungen Aktivierungen vortäuschen können, müssen diese durch eine „rigid-body“-Transformation korrigiert werden. Hierbei wird durch Rücktranslation und Rückrotation der einzelnen Bilder der EPI-Sequenz eine Reorientierung dieser auf das erste Bild der Serie vorgenommen. Anschließend erfolgt zusätzlich eine gemeinsame Angleichung am Durchschnittswert aller Bilder. So gelingt es Bewegungsartefakte bis zu 2 mm in Translationsrichtung und bis zu 0,5° Rotation zu korrigieren. Probanden, welche diese Werte überschritten, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

#### **4.8.1.3 Koregistrierung (Coregister)**

Nach dem Realignment sind alle EPI-Bilder deckungsgleich. Mit Hilfe der Koregistrierung werden für jeden Probanden das anatomische T1-gewichtete Bild und die funktionellen T2\*-gewichteten Aufnahmen aufeinander ausgerichtet. Der Hintergrund dabei ist die räumliche Übereinstimmung von EPI-Sequenzen und T1-Bildern. Zudem erfolgt eine Darstellung der Aktivierung in einem hochauflösenden Bild.

#### **4.8.1.4 Normalisierung (Normalisation)**

Dieser Schritt im Rahmen der Datenvorverarbeitung ist notwendig, um die Ergebnisse innerhalb und zwischen den Untersuchungsgruppen vergleichen zu können. Da jedes Gehirn anatomisch einzigartig ist, müssen die einzelnen Bilder systematisch vereinheitlicht werden. Durch Streckung und Stauchung der Gehirne erfolgt eine Transformation der aufgenommenen Volumendaten auf ein Referenzgehirn („Template“) (Friston et al. 1995). In diesem Fall dient uns das Montréal Neurological Institute (MNI)- Template (McGill University, Quebec, Canada, <http://www.mni.mcgill.ca/>) als Standardgehirn. Dieses Template ist ein Durchschnittsbild aus einer Vielzahl von MRT-Bildern, die mit der räumlichen Normalisierung bearbeitet wurden.

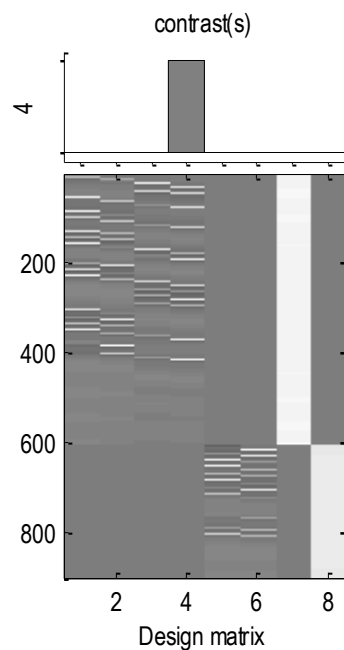
#### **4.8.1.5 Räumliche Glättung (Smoothing)**

Dieser letzte Schritt der Datenvorverarbeitung dient der Minimierung des Rauschanteils bzw. der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. So kann eine schärfere Abgrenzung echter experimentell induzierter Veränderungen von Störsignalen erreicht werden. Dies wirkt sich positiv auf die Sensitivität und die statistische Auswertung aus und verbessert die Vergleichbarkeit der fMRT-Bilder zwischen den Probanden. Hierfür wird zunächst der Bildgrauwert jedes einzelnen Voxels mit den benachbarten Voxeln verrechnet. Mit Hilfe der dreidimensionalen Gauß-Verteilung (Kernel-Filtermaske) wird gewährleistet, dass das

zentrale Voxel den größten Beitrag liefert. Der Full Width at Half Maximum (FWHM)-Wert gibt das Ausmaß des Glättungsvorganges und die volle Breite der Gauss'schen Filtermaske bei maximaler Höhe an. Die Gauss'sche Filtermaske betrug 9 x 9 x 9 mm FWHM.

#### 4.8.2 Statistische Datenanalyse

Im Anschluss an die Datenvorverarbeitung wird die statistische Datenanalyse unter Anwendung von SPM 8 durchgeführt. Zu Beginn steht im Rahmen der Datenanalyse die Spezifizierung eines statistischen Modells. Dies erfolgt durch die Erstellung der Design-Matrix, die den Versuchsablauf in Form eines Matrizenmodells beinhaltet und mit Hilfe des ALM berechnet wird. Ein Beispiel für eine Designmatrix ist in Abbildung 4 dargestellt, wobei jede Spalte der Design-Matrix einer Versuchsbedingung und jede Zeile der Design-Matrix einem fMRT-Bild entspricht.



**Abbildung 4:** Designmatrix (Beispiel).

Mit Hilfe dieses Modells ist die Voraussage möglich, ob der theoretisch angenommene Zeitverlauf mit dem tatsächlich gemessenen Zeitverlauf des BOLD-Signals innerhalb jedes Voxels übereinstimmt. Das statistische Modell wird so konstruiert, dass es den erwarteten Zeitverlauf bestmöglich erklärt. In der Design-Matrix sind die Anzahl der einzelnen Stimulationsbedingungen und die zeitliche Abfolge von Ruhe- und Stimulationsbedingung kodiert. Für jede Stimulationsbedingung wird ein Zeitverlauf erstellt, der zwischen einem Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein der Bedingung zum gegebenen Zeitpunkt unterscheidet. Durch das ALM ist der statistische Vergleich mehrerer experimenteller

Bedingungen möglich. Die Varianz der beobachteten Daten wird in mehrere Anteile zerlegt und miteinander verglichen. Dies wird im folgenden mathematischen Vorhersagemodell gezeigt:

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots + \beta_n x_n + \beta_{n+1} c + \varepsilon$$

Mit  $y$  wird der modellierte, erwartete BOLD-Signalverlauf innerhalb eines Voxels gekennzeichnet. Die Regressoren  $x_1, x_2 \dots x_n$  geben an, zu welchem Zeitpunkt innerhalb der Messreihe eine Stimulationsbedingung stattfindet ( $x_i = 1$ ) und wann nicht ( $x_i = 0$ ). Die Konstante  $c$  hat immer den Wert 1 und ermöglicht den Ausgleich von Mittelwertdifferenzen. Der Fehler  $\varepsilon$  steht für den Teil der Daten, der nicht mit dem Modell erklärt werden kann (Friston et al. 1994). Im ALM werden die Parameter  $\varepsilon$  und  $\beta_i$  so geschätzt, dass der Fehlerterm  $\varepsilon$  minimal wird und die durch die  $\beta$ -Parameter (auch: Beta-Gewichte) erklärte Varianz maximal wird. Je größer der geschätzte  $\beta$ -Parameter ist, desto besser korreliert die Modellzeitreihe mit der gemessenen Zeitreihe. Das lässt auf ein starkes stimulationsbedingtes BOLD-Signal innerhalb des interessierenden Voxels bzw. des entsprechenden Gehirnareals schließen.

Das Bilden von sogenannten Kontrasten ermöglicht es, sich auf bestimmte Regressoren zu beschränken und gezielte Fragestellungen zu untersuchen. Die nicht relevanten Regressoren werden hierfür einfach mit 0 definiert und ausgeblendet. Die relevanten Regressoren werden je nach Fragestellung unterschiedlich gewichtet. Auf diese Weise wird die Auswirkung der experimentellen Bedingung auf das entsprechende Gehirnareal ermittelt. Die Berechnung von Interaktionsanalysen folgender Kontraste war für die Fragestellung der vorliegenden Studie relevant:

1. Video\_1\_unbekannt vs. Ruhe
2. Video\_2\_unbekannt vs. Ruhe
3. Video\_1\_unbekannt vs. Video\_2\_unbekannt
4. Video\_1\_unbekannt (Alt) vs. Video\_1\_unbekannt (Jung)

Die Signifikanztestung der oben genannten Kontraste erfolgt für jedes Voxel über einen t-Test, zum einen mittels Einstichproben-t-Test (Kontraste 1, 2, 3), zum anderen mit Hilfe eines t-Tests bei zwei Stichproben (Kontrast 4). Mit diesem Verfahren wird jedem Voxel ein t-Wert zugeordnet. Je größer der voxelspezifische t-Wert ist, desto eher handelt es sich um eine nicht zufällig, sondern experimentell bedingte Aktivierung. In jeden t-Wert wird auch die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter (je höher, desto mehr Effekt) und die geschätzte Fehlervarianz (je kleiner, desto sicherer die Aussage) einbezogen. Aus diesen

voxelspezifischen t-Werten erhält man für jeden eingegebenen Kontrast einen neuen 3-dimensionalen-Datensatz, den man als statistische Karte bezeichnet. Die bisher beschriebene Datenanalyse bezieht sich auf die Auswertung der fMRT-Daten einzelner Probanden und wird als Einzelanalyse (sogenannte first-level-Analyse) bezeichnet. Für die Einzelanalyse der vorliegenden Studie wurden vier Bedingungen für die erste Session (Bild\_1\_bekannt, Bild\_1\_unbekannt, Video\_1\_bekannt, Video\_1\_unbekannt) und zwei Bedingungen für die zweiten Session (Bild\_2\_unbekannt, Video\_2\_unbekannt) definiert.

Unter Anwendung von SPM 8 wurden die resultierenden stimulusinduzierten Funktionen und die HRF aufeinander abgebildet. Mit Hilfe eines Hochpassfilters (128 Hz) erfolgte die Ausblendung niedrigfrequenter Anteile der Zeitreihen.

Im Rahmen der Gruppenanalyse (sogenannte second-level-Analyse) wurden die Effektstärken (Beta-Gewichte) der einzelnen Probanden zu den oben genannten Kontrasten in einem jeweiligen Hirnareal zusammengefasst betrachtet und die Verteilung dieser Einzelwerte pro Proband mit Hilfe eines t-Tests auf Signifikanz untersucht. Für die Gruppenanalyse der vorliegenden Studie wurden die Probanden randomisiert betrachtet und die Kontrastbilder der relevanten Bedingungen mit einem Einstichproben- und Zweistichproben-t-Test unter Anwendung von SPM8 statistisch analysiert. In dieser Studie untersuchen wir die Frage der Konzeptbildung unbekannter Objekte. Die Aneignung von Objektkonzepten sollte durch die Bedingung Video\_1\_unbekannt widerspiegelt werden. Sie erfolgt während der ersten Videopräsentation des unbekannten Objektes in seiner realen Gebrauchssituation (Video\_1\_unbekannt vs. Ruhe). Da der Lerneffekt ein sofortiges Verständnis der zugrunde liegenden physischen Eigenschaften und Mechanismen voraussetzt (Menz et al. 2010), erwarten wir, dass die unbekannten Objekte für die Probanden in der zweiten Session bekannt sind. Daher dient die Präsentation der zunächst unbekannten Objekte in der zweiten Session (Video\_2\_unbekannt) als Kontrollbedingung (Video\_2\_unbekannt vs. Ruhe). Um die spezifischen Areale der Konzeptbildung herauszubekommen, wurde folgender Kontrast gebildet: Video\_1\_unbekannt vs. Video\_2\_unbekannt. Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit wurde die Bedingung Video\_1\_unbekannt in einem Zweistichproben-t-Test zwischen der Gruppe Jung und der Gruppe Alt verglichen.

Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurde für alle Kontraste ein Schwellenwert von  $p < 0,05$ , family wise error (FWE), korrigiert für multiple Vergleiche auf das gesamte Gehirn, eingestellt. Die anatomische Zuordnung der entstandenen Aktivierungsareale erfolgte durch eine Projektion dieser auf das MNI-Template.

#### 4.8.3 Effektive Konnektivität unter Anwendung von DCM

Die Untersuchung der effektiven Konnektivität („effective connectivity“) ermöglicht es, die kausale Interaktion zwischen den unterschiedlichen Gehirnarealen zu bestimmen. Die Analyse erfolgt ausgehend von einer Region of interest (ROI). Diese ist definiert als die Region, die sich in einem bestimmten Radius (hier wurde 8 mm gewählt), um den interessierenden Voxel herum befindet. Mit Hilfe von DCM können aus den einzelnen Interaktionen der Regionen Modelle zusammengesetzt und miteinander verglichen werden. Mit Hilfe von DCM10 in SPM 8 berechneten wir die effektive Konnektivität zwischen den Arealen. Auf der Grundlage der lokalen Aktivierungsspeaks (höchste Z-Score auf Cluster-Ebene) und bezogen auf das bereits bekannte Netzwerk zum Objekterkennen ergaben sich die folgenden acht ROIs:

- primär visueller Kortex (V1, Peak: -18 / -88 / -11)
- superiorer Parietallappen (SPL, Peak: -24 / -58 / 52)
- supplementär motorisches Areal (SMA, Peak: 3 / 11 / 55)
- pars opercularis des IFG (BA 44, Peak: -51 / 5 / 34)
- pars triangularis des IFG (BA 45, Peak: -42 / 26 / 22)
- fusiformer Gyrus (FG, Peak: -33 / -76 / -11)
- ventral-temporal Gyrus (VTG, Peak: -33 / -43 / -20)
- Precuneus (Prec., Peak: -6 / -64 / 40)

Zunächst wurde aus den fMRT-Daten jedes einzelnen Probanden der Verlauf der BOLD-Signalintensität innerhalb dieser ROIs als Zeitreihe extrahiert. Die Zeitreihen der einzelnen Probanden wurden über die Berechnung der „1st principle eigenvariate“ der Voxel innerhalb eines 8 mm Radius vom Aktivierungspeak bei der Bedingung „Video\_1\_unbekannt“ erhalten. In SPM 8 wurden diese Zeitreihen anschließend als Regressoren in ein statistisches Modell für die Einzelanalyse einbezogen. Die Werte der Einzelanalyse wurden in der Gruppenanalyse zusammengefasst und mittels eines t-Tests auf Signifikanz geprüft (Zur Visualisierung und anatomischen Darstellung der Ergebnisse wurde das MNI-Template genutzt).

Basierend auf den Literaturergebnissen zur Objekterkennung und unseren eigenen Befunden wurden Modelle entwickelt, die nur intrinsische Vorwärtsverbindungen beinhalten. Das Modell ist gekennzeichnet durch Verbindungen zwischen dorsalen und ventralen visuellen Streams und deren Interaktionen mit parietal-prämotorischen, präfrontalen und ventro-präfrontalen Schaltkreisen (Grafton 2010). Als Input-Region bei Stimulus Onset wurde der primär visuelle Kortex (V1) definiert. Zwölf Modelle wurden erstellt, die sich in ihrer

allgemeinen Komplexität unterscheiden. Von besonderer Bedeutung waren dabei Interaktionen des ventralen und dorsalen Streams mit dem Precuneus.

Die Modellschätzung und Modellselektion wurde unter Anwendung der Bayesian Model Selection (BMS) durchgeführt. Die BMS vergleicht alle Modelle untereinander und ermittelt das „Winning Model“ (Penny et al. 2004, Stephan et al. 2009). BMS wurde separat für die älteren und jüngeren Probanden durchgeführt. Im Falle eines identischen Winning Models zwischen beiden Gruppen werden die mittleren Verbindungsstärken der jeweiligen Gruppen (Alt und Jung) mit Hilfe eines Zweistichproben-t-Tests (Schwellenwert von  $p < 0,05$ ) auf signifikante Unterschiede geprüft. Beim Gruppenvergleich wurden nur die Parameter in die Auswertung eingeschlossen, die Signifikanz erreichten.

#### **4.9 Auswertung der VBM-Daten**

Zunächst wurden die Bilder auf das MNI-Template normalisiert und anschließend in weiße und graue Substanz sowie Liquor segmentiert. Für die räumliche Glättung wurde ein Gauß-Kern von 9 mm verwendet. Im Rahmen der statistischen Analyse wurden Voxel-by-Voxel-t-Tests mit dem ALM angewendet. Auf diese Weise können die regional spezifischen Unterschiede in der grauen Substanz getestet werden.

Es erfolgte eine Signifikanztestung der segmentierten, normalisierten und gesmoothten Daten zwischen den Probandengruppen mit Hilfe eines Einstichproben-t-Tests. Hierfür wurde ein Schwellenwert von  $p < 0,001$  (korrigiert für multiple Vergleiche auf das gesamte Gehirn, FWE; Family Wise Error) eingestellt.

##### **4.9.1 Korrelationsanalyse**

Anschließend erfolgte eine Analyse der Zusammenhänge zwischen altersassoziierten strukturellen Veränderungen der grauen Substanz und den funktionellen Ergebnissen. Hierfür wurde eine Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson zwischen den Ergebnissen der VBM-Analyse und den funktionellen Daten durchgeführt. Als Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson „ $r$ “ ermittelt.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Behavioristische Daten**

In der ersten Session hat jeder Proband die 14 bekannten Objekte auch als „bekannt“ bewertet. Im Gegensatz dazu wurden aus dem Set der 14 unbekannten Objekte in der ersten Session durchschnittlich 10 von 14 Objekten auch als „unbekannt“ angegeben. Bei der Darbietung der 14 unbekannten Objekte in Session zwei gaben 20 von 24 Probanden an, die Funktion von allen unbekannten Objekten aus der ersten Session verstanden zu haben. In der weiteren Analyse der unbekannten Objekte wurden nur Trials berücksichtigt, in denen ein unbekanntes Objekt in Session eins als „unbekannt“ und in Session zwei als „bekannt“ bewertet wurde. In Bezug auf das Set der bekannten Objekte wurden alle Probanden in die weitere Analyse einbezogen.

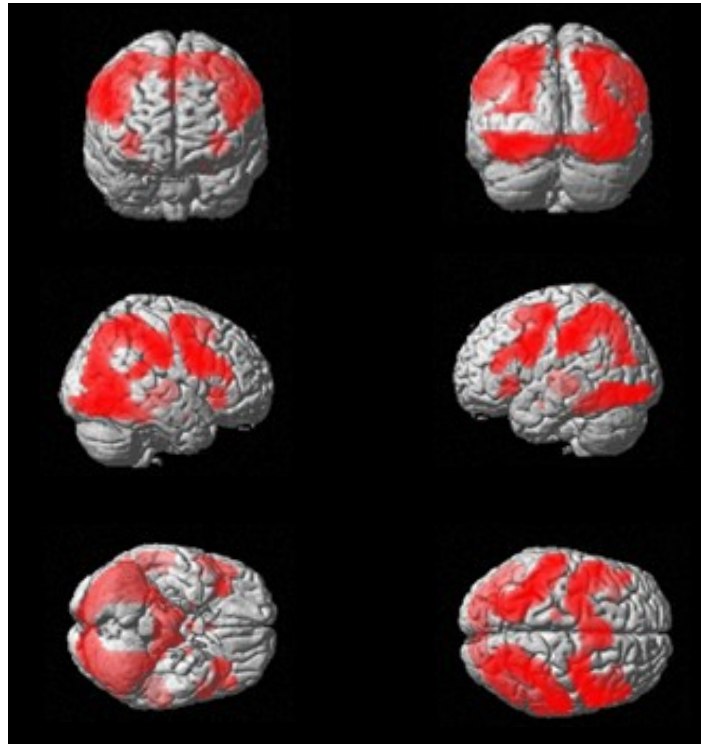
Bezogen auf die beiden Subgruppen „Jung“ und „Alt“ gab es keine Unterschiede im Erlernen unbekannter Objekte.

### **5.2 FMRT-Daten**

#### **5.2.1 Aktivierungsmuster Bedingungen vs. Ruhe**

##### ***Konzeptbildung (Video\_1\_unbekannt > Ruhe)***

In der Gruppenanalyse (Gruppe Alt zusammen mit Gruppe Jung) zeigen sich während der Konzeptbildung unbekannter Objekte beidseitige Aktivierungen in folgenden Netzwerkarealen: superiorer Parietallappen (SPL) und inferiorer Parietallappen, FG, ventral-temporaler Gyrus, prämotorischer Kortex (BA 6), dorsaler Bereich der pars opercularis des inferioren frontalen Gyrus (IFG; BA 44d), pars triangularis des IFG (BA 45), SMA und prä-SMA sowie subkortikale Regionen (Hippocampus und Thalamus) (Abbildung 5, Tabelle 1).



**Abbildung 5:** Neuronale Aktivierung während der Konzeptbildung, Video\_1\_unbekannt > Ruhe (alle Probanden,  $p < 0,05$  (FWE korrigiert)). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts).

#### ***Kontrollbedingung (Video\_2\_unbekannt > Ruhe)***

Nachdem die unbekannten Objekte ein zweites Mal präsentiert wurden, zeigen sich Aktivierungen in ähnlichen Netzwerkarealen der Objektrepräsentation wie in der ersten Session (Abbildung 5, Tabelle 1). Allerdings erreichen bestimmte Areale z.B. BA 45, SMA und Thalamus in der Kontrollbedingung nicht mehr die Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE, korrigiert für multiple Vergleiche) (Abbildung 6).

### **5.2.2 Vergleich Konzeptbildung vs. Kontrolle**

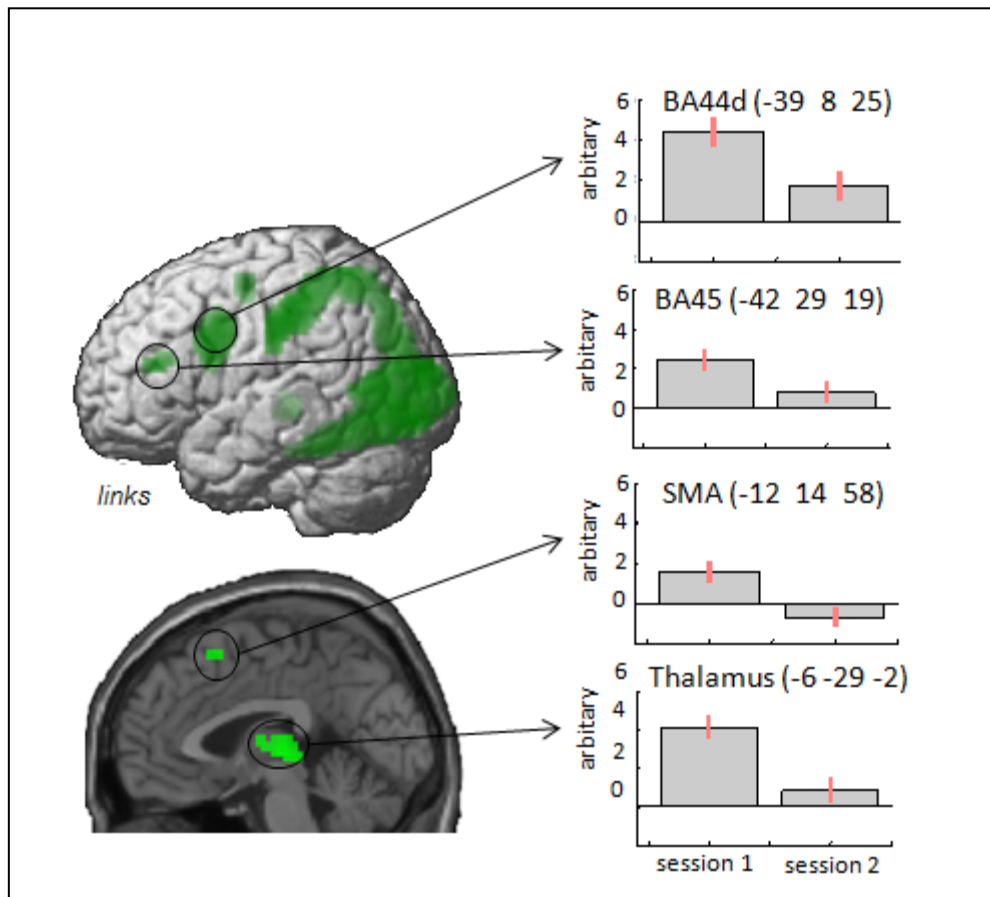
#### ***Konzeptbildung vs. Kontrolle (Video\_1\_unbekannt > Video\_2\_unbekannt)***

Um die Areale herauszufinden, die bei der Konzeptbildung stärker aktiviert sind als in der Kontrollbedingung, wurde der oben genannte Kontrast gebildet. Als Ergebnis findet sich ein linksseitiges Netzwerk bestehend aus den folgenden Arealen, die bei der Konzeptbildung stärker aktiviert und deshalb auch stärker beteiligt werden: BA 44d und BA 45 des IFG, SMA und Thalamus. Es zeigt sich somit ein linksseitiges Netzwerk, das insbesondere an der Konzeptbildung beteiligt ist (Abbildung 6, Tabelle 1).



Die Aktivierung innerhalb dieses Netzwerkes nimmt während der zweiten Session (Video\_2\_unbekannt > Video\_1\_unbekannt) ab, wenn die unbekannten Objekte den Status „bekannt“ erlangt haben. Dabei werden keine zusätzlichen Areale aktiviert.

Beim Vergleich der Bildpräsentation der unbekannten Objekte zwischen der ersten und zweiten Session (Bild\_1\_unbekannt > Bild\_2\_unbekannt sowie Bild\_2\_unbekannt > Bild\_1\_unbekannt) zeigen sich keine Aktivierungen.



**Abbildung 6:** Neuronale Aktivierung während des Konzeptlernens unbekannter Objekte (alle Probanden,  $p < 0,05$  (FWE korrigiert)). Die Aktivierung nimmt in distinkten Bereichen wie BA 44d, BA 45, SMA sowie in subkortikalen Regionen (Thalamus) ab, wenn die (vorher) unbekannten Objekte (in der ersten Session) ein zweites Mal in der zweiten Session (jetzt bekannt) präsentiert werden ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).

Video_1_unbekannt > Ruhe					
			Peak voxel (MNI coordinates, mm)		
		z-score	X	y	Z
	I middle occipital gyrus	6,55	-24	-91	13
	I Cerebellum	6,23	-30	-58	-14

	l hOC4(V4)	6,44	-30	-79	-11
	l lingual gyrus	7,11	-18	-88	-8
	l fusiform gyrus	6,13	-36	-55	-14
	l ventral temporal gyrus	6,47	-36	-40	-20
	l superior parietal lobe	6,58	-24	-55	61
	l supramarginal gyrus	6,13	-60	-22	37
	l postcentral gyrus	6,46	-39	-37	46
	l precentral gyrus	5,96	-51	5	37
	l superior frontal gyrus (BA6)	5,32	-24	-10	52
	l inferior frontal gyrus (BA44)	5,44	-51	8	22
	l inferior frontal gyrus (BA45)	5,66	-45	35	19
	l SMA*	4,76	-6	2	61
	l Thalamus	6,22	-6	-28	-5
	l Hippocampus	5,48	-17	-30	-2
	r middle occipital gyrus	6,46	39	-88	10
	r lingual gyrus	6,91	21	-88	-8
	r fusiform gyrus	6,27	33	-43	-20
	r ventral temporal gyrus	5,77	45	-61	-5
	r middle temporal gyrus	6,71	48	-64	10
	r superior parietal lobe	6,30	27	-55	58
	r supramarginal gyrus	6,82	60	-19	28
	r postcentral gyrus	6,29	39	-34	43
	r middle frontal gyrus	5,63	33	-4	58
	r inferior frontal gyrus (BA44)	5,64	51	8	22
	r Thalamus	6,14	6	-25	-5
	Video_1_unbekannt > Video_2_unbekannt				
	l inferior frontal gyrus (BA44)	4,93	-39	8	25
	l inferior frontal gyrus (BA45)	4,65	-42	29	19
	l SMA	4,43 <sup>†</sup>	-12	14	58
	r SMA	5,53	6	20	56
	l Thalamus	5,91	-6	-29	-2
	r Thalamus	5,69	6	25	-2

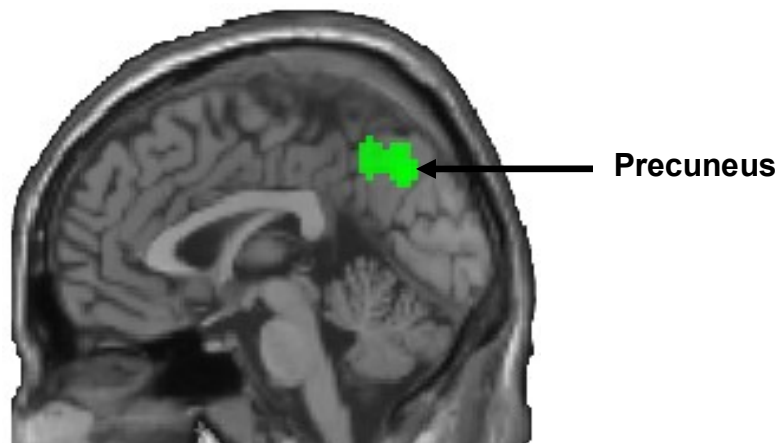
**Tabelle 1:** Peak Voxel (MNI Koordinaten) der relevanten Hirnareale des Objektlernens ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)), \*corrected for small volumes (5 mm Radius).

### 5.2.3 Altersabhängige Unterschiede der Konzeptbildung

Im Folgenden werden die Unterschiede des Aktivierungsmusters während der Konzeptbildung zwischen der Gruppe Alt und der Gruppe Jung dargestellt.

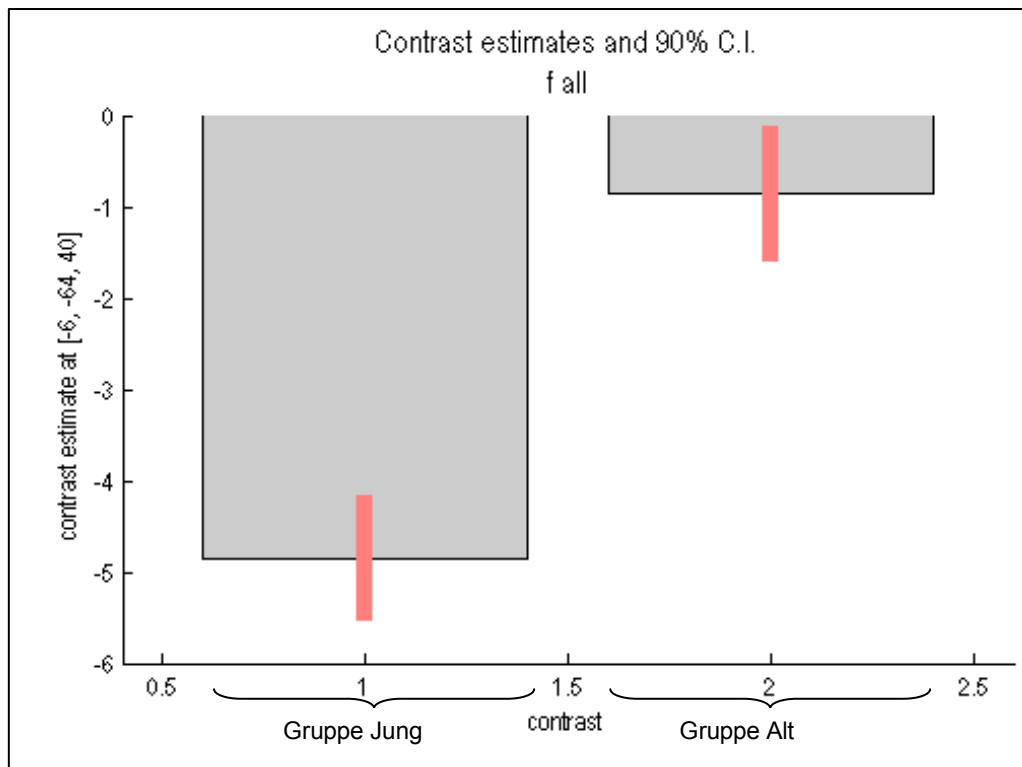
#### ***Video\_1\_unbekannt (Alt) > Video\_1\_unbekannt (Jung)***

Während der Bildung von Objektkonzepten findet sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ; FWE korrigiert) im Precuneus (-6 / -64 / 40) zwischen der Gruppe Alt und der Gruppe Jung (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Aktivierung Video\_1\_unbekannt (Alt) > Video\_1\_unbekannt (Jung),  $p < 0,05$  (FWE korrigiert).

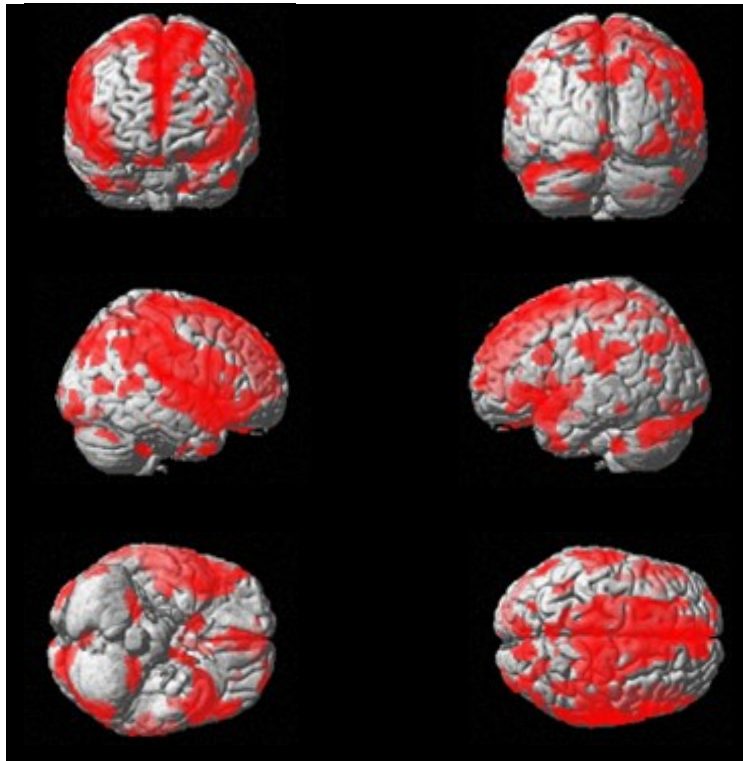
Bei der Betrachtung der (Aktivierungs-) Effektstärken im Bereich des Precuneus zeigt sich eine deutlich stärkere Deaktivierung in der Gruppe Jung. In der Gruppe Alt dagegen ist die Deaktivierung geringer ausgeprägt (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** (Aktivierungs-) Effektstärken im Bereich des Precuneus, Video\_1\_unbekannt (Alt) > Video\_1\_unbekannt (Jung).

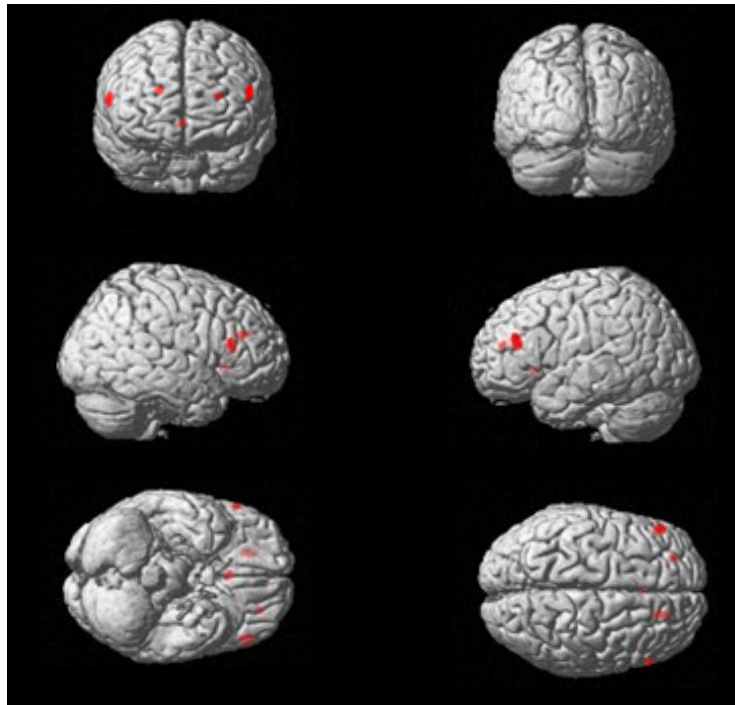
### 5.3 VBM Veränderungen in der grauen Substanz

Für die statistische Analyse der VBM-Daten wurde zunächst der Kontrast Jung > Alt gebildet. Dabei zeigen sich massive atrophische Veränderungen in frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Bereichen (Schwellenwert von  $p < 0,001$ ; FWE korrigiert) (Abbildung 9). Der umgekehrte Kontrast Alt > Jung ergab bei gleicher Schwelle keine signifikanten Ergebnisse.

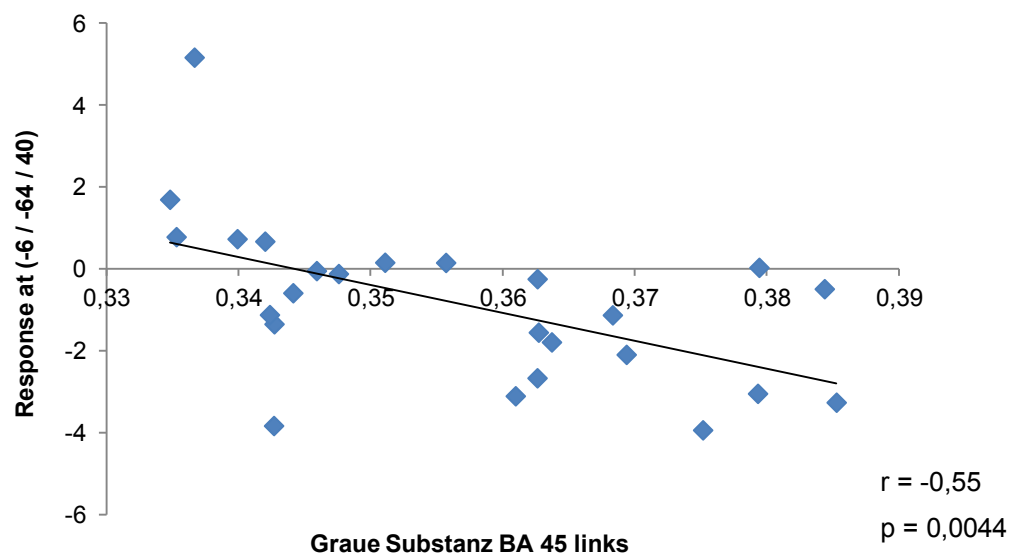


**Abbildung 9:** Atrophie der grauen Substanz der Gruppe Alt, Jung > Alt,  $p < 0,001$  (FWE korrigiert). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts).

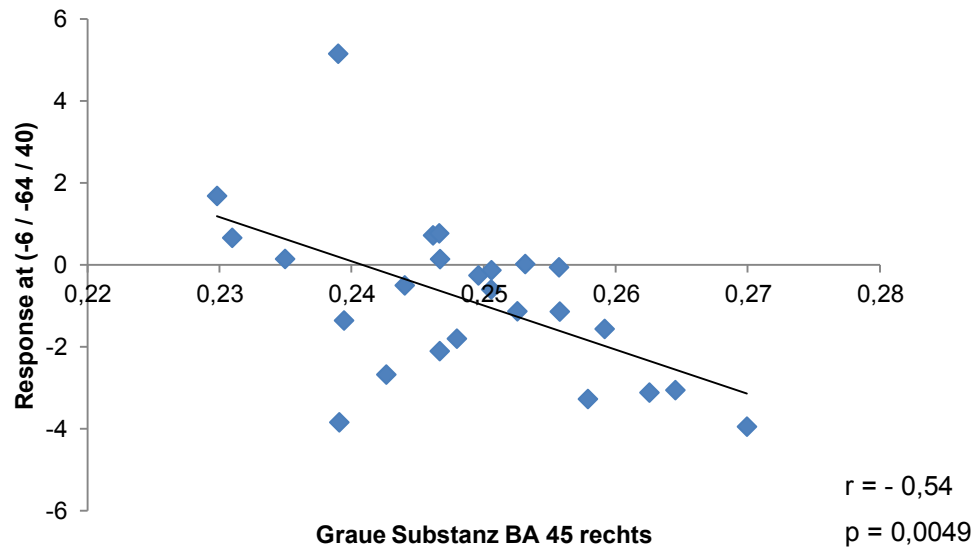
Um herauszufinden, welche Areale innerhalb der grauen Substanz mit der Precuneus Aktivierung korrelieren, wurde für die Gruppe Alt die Precuneus Aktivität als Regressor verwendet und mit den VBM-Daten korreliert. Wir konnten eine negative Korrelation zwischen der Atrophie der grauen Substanz im Bereich BA 45 des IFG (Abbildung 10) und der Aktivierungsstärke im Precuneus feststellen. Je höher die Aktivierung im Bereich des Precuneus ist, desto weniger graue Substanz findet sich im BA 45 (für BA 45 links:  $r = -0,55$  und  $p = 0,0044$  (Abbildung 11); für BA 45 rechts:  $r = -0,54$  und  $p = 0,0049$  (Abbildung 12)).



**Abbildung 10:** Ergebnis der Korrelationsanalyse: Die graue Substanz beidseits im Bereich BA 45 (rot) des IFG korreliert negativ mit der Precuneus Aktivierung,  $p < 0,05$  (FWE korrigiert). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts).



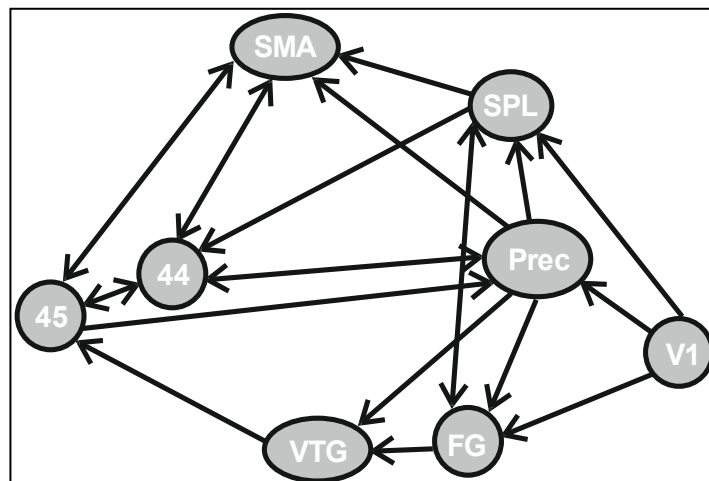
**Abbildung 11:** Korrelationsanalyse der Aktivierung im Bereich des Precuneus (-6 / -64 / 40) und dem Maß an grauer Substanz im Bereich des BA 45 links.



**Abbildung 12:** Korrelationsanalyse der Aktivierung im Bereich des Precuneus (-6 / -64 / 40) und dem Maß an grauer Substanz im Bereich des BA 45 rechts.

#### 5.4 DCM

Auf der Grundlage der aktivierten Areale innerhalb des Netzwerkes der Objekterkennung wurden verschiedene Modelle funktioneller Interaktionen spezifiziert. Die folgende Abbildung 13 zeigt das Winning Model.



**Abbildung 13:** Winning Model (Modell 8) der insgesamt 12 Modelle der effektiven Konnektivitätsanalyse (enthält u.a. Verbindungen in beide Richtungen).

Das Winning Model ist gekennzeichnet durch Vorwärtsverbindungen innerhalb des ventralen visuellen Streams (von V1 zu FG) mit Ausdehnung zum PFC über VTG, einschließlich prämotorischen Kortex, BA 44 und 45 des IFG. Weiterhin zeigt das Winning Model ausgehend vom Precuneus Vorwärtsverbindungen zu dorsalen, ventralen, prämotorischen und präfrontalen Arealen und erhält eine funktionelle Rückkopplung aus präfrontalen und prämotorischen Arealen.

Die geschätzten Modellparameter innerhalb jeder Gruppe wurden mit einem Einstichproben-t-Test auf Signifikanz überprüft. Die folgende Tabelle 2 zeigt die signifikanten Modellparameter der jeweiligen Gruppen.

### Gruppe Jung

	V1	FG	VTG	Prec	SPL	SMA	BA 44	BA 45
V1	<b>-0,36**</b>							
FG	-0,10	<b>-0,46**</b>		<b>-0,54**</b>	<b>0,69**</b>			
VTG		<b>0,22**</b>	<b>-0,51**</b>	<b>-0,46**</b>				
Prec	<b>-0,29**</b>			<b>-0,39**</b>				<b>0,79**</b>
SPL	0,17	<b>0,11**</b>		<b>-0,71**</b>	<b>-0,47**</b>			
SMA				-0,17	<b>0,11**</b>	<b>-0,46**</b>	0,15	<b>-0,19**</b>
BA 44				<b>-0,45**</b>	<b>0,26**</b>	-0,05	<b>-0,49**</b>	
BA 45			<b>0,11**</b>			0,07	<b>0,11**</b>	<b>-0,46**</b>

### Gruppe Alt

	V1	FG	VTG	Prec	SPL	SMA	BA 44	BA 45
V1	<b>-0,41**</b>							
FG	0,06	<b>-0,48**</b>		-0,07	<b>0,42**</b>			
VTG		<b>0,20**</b>	<b>-0,50**</b>	0,10				
Prec	-0,05			<b>-0,44**</b>			0,05	
SPL	<b>0,36**</b>	<b>0,07**</b>		-0,03	<b>-0,47**</b>			
SMA				0,07	<b>0,14**</b>	<b>-0,48**</b>	0,06	-0,04
BA 44				-0,06	<b>0,19**</b>	0,11	<b>-0,49**</b>	-0,03
BA 45			<b>0,07**</b>			0,07	<b>0,09**</b>	<b>-0,49**</b>

### Gruppe Alt\_1

	V1	FG	VTG	Prec	SPL	SMA	BA 44	BA 45
V1	<b>-0,44**</b>							
FG	0,06	<b>-0,49**</b>		-0,17	<b>0,39**</b>			
VTG		<b>0,18**</b>	<b>-0,50**</b>	-0,19				
Prec	-0,08			<b>-0,44**</b>			0,11	0,02
SPL	<b>0,29**</b>	0,06		-0,42	<b>-0,47**</b>			
SMA				-0,11	0,07	<b>-0,48**</b>	0,04	-0,01
BA 44				<b>-0,22**</b>	<b>0,15**</b>	<b>0,19**</b>	<b>-0,50**</b>	0,01
BA 45			0,08			0,01	0,05	<b>-0,49**</b>



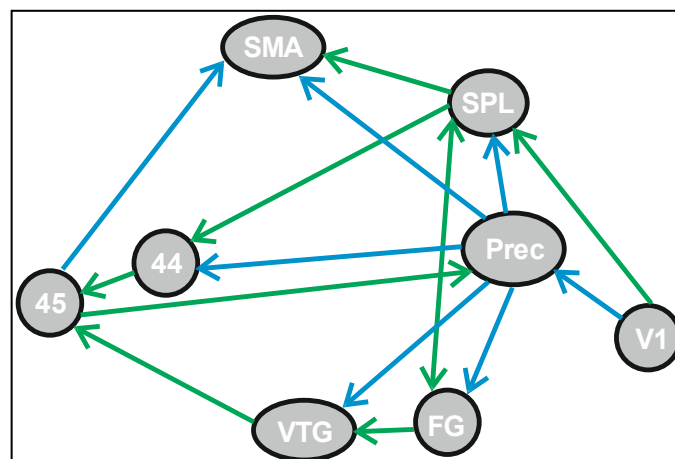
### Gruppe Alt\_2

	V1	FG	VTG	Prec	SPL	SMA	BA 44	BA 45
V1	<b>-0,39**</b>							
FG	0,07	<b>-0,46**</b>		0,03	<b>0,44**</b>			
VTG		<b>0,21**</b>	<b>-0,50**</b>	<b>0,38**</b>				
Prec	-0,02			<b>-0,43**</b>				-0,02
SPL	0,43	<b>0,09**</b>		0,33	<b>-0,48**</b>			
SMA				0,23	<b>0,21**</b>	<b>-0,48**</b>	0,08	-0,06
BA 44				0,09	<b>0,23**</b>	0,04	<b>-0,48**</b>	-0,06
BA 45			0,06			<b>0,12**</b>	<b>0,12**</b>	<b>-0,48**</b>

**Tabelle 2:** Die signifikanten Modellparameter (\*\*  $p < 0,05$ ) der jeweiligen Gruppen. Es wurden nur die Parameter geschätzt, für die es im Modell eine Verbindung gibt.

Unterscheidet man inhibitorische (hemmende) und exzitatorische (stimulierende) Interaktionen, so ergeben sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen:

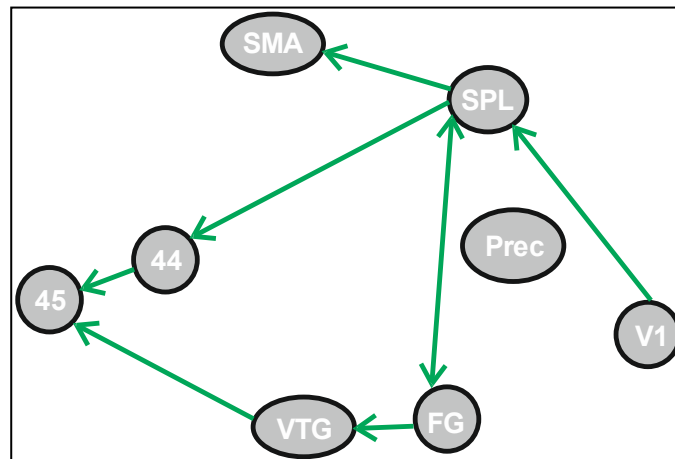
### Junge Probanden



**Abbildung 14:** Signifikante Verbindungen der Gruppe Jung (grüne Pfeile: exzitatorische Verbindungen, blaue Pfeile: inhibitorische Verbindungen).

Die Schätzung der Modellparameter ergab bei den jüngeren Probanden folgende exzitatorische Verbindungen: von V1 zu SPL, von SPL zu SMA, von SPL zu FG, von FG zu SPL, von SPL zu BA 44, von BA 44 zu BA 45, von FG zu VTG, von VTG zu BA 45, von BA 45 zu Precuneus (Abbildung 14, grüne Pfeile). Des Weiteren zeigen junge Probanden inhibitorische Verbindungen vom Preuneus zu den Arealen des ventralen und dorsalen Streams sowie zum SMA und zum prämotorischen Kortex (Abbildung 14, blaue Pfeile).

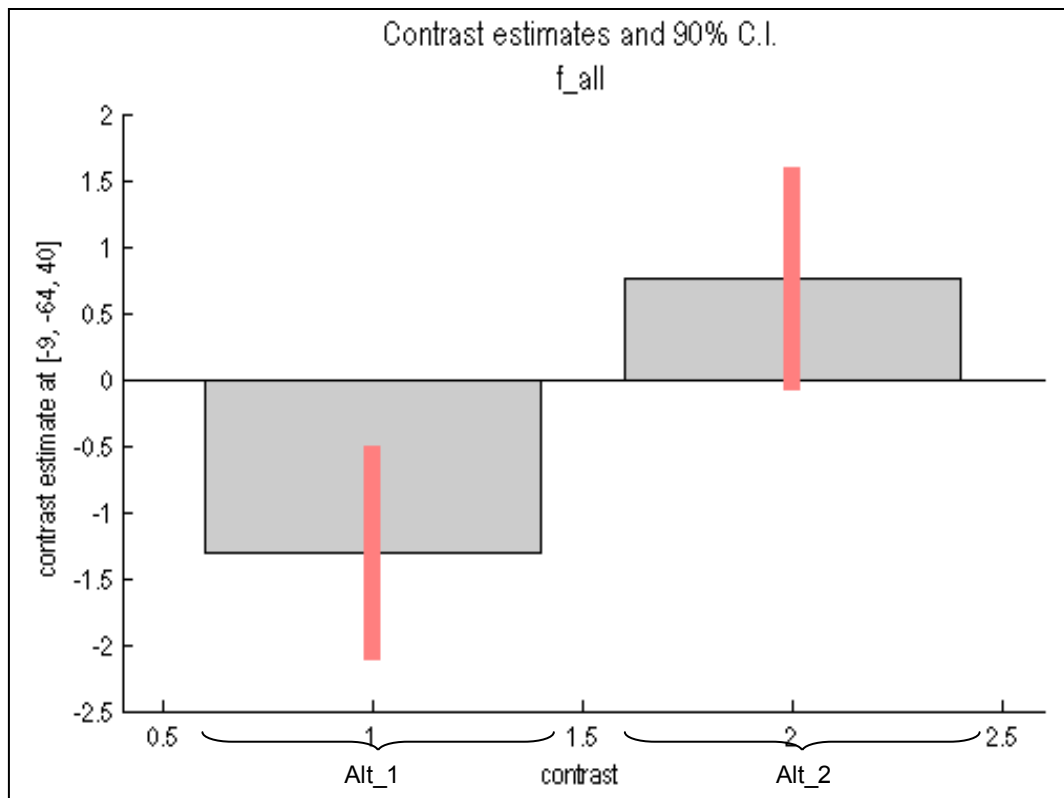
### Alte Probanden



**Abbildung 15:** Signifikante Verbindungen der Gruppe Alt (grüne Pfeile: exzitatorische Verbindungen).

Bei den älteren Probanden zeigen sich die gleichen exzitatorischen Verbindungen wie bei den jüngeren Probanden (V1 zu SPL, SPL zu SMA, SPL zu FG, FG zu SPL, SPL zu BA 44, BA 44 zu BA 45, FG zu VTG und VTG zu BA 45) (Abbildung 15). Allerdings gibt es keine Rückkopplung vom IFG (BA 45) zum Precuneus.

In der Gruppe Alt können, wenn man die Aktivierung des Precuneus betrachtet, zwei Subgruppen unterteilt werden: Bei 12 Probanden (Alt\_1) zeigt sich eine Deaktivierung (ähnlich wie bei den jungen Probanden), wohingegen sich bei 13 anderen Probanden (Alt\_2) eine positive Aktivierung nachweisen ließ (Abbildung 16). Dieser Unterschied ist in einem Zweistichproben-t-Test (zweiseitig) signifikant ( $p < 0,05$ ).

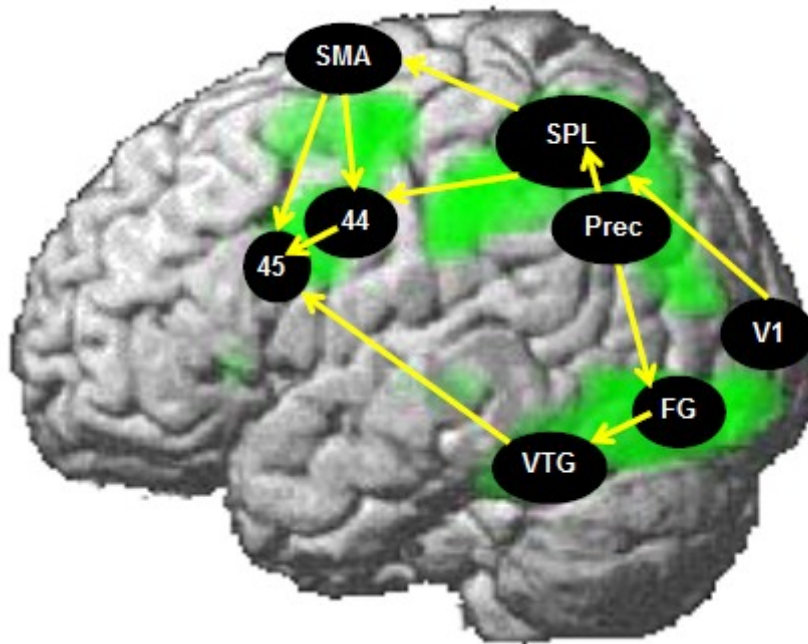


**Abbildung 16:** Effektstärken im Bereich des Precuneus, Alt\_2 > Alt\_1.

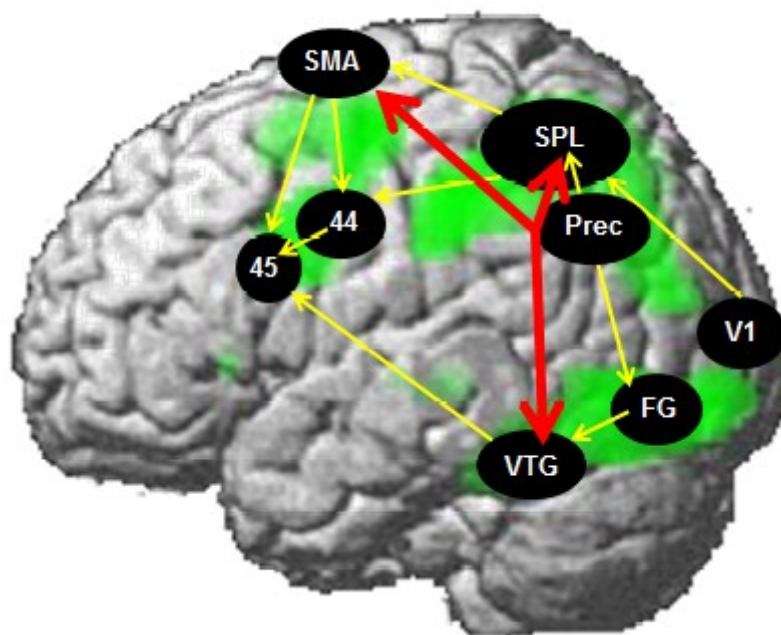
### Subgruppen-Vergleich der Gruppe Alt:

#### 1. DCM

In diesem Subgruppen-Vergleich zeigen sich in der Analyse der effektiven Konnektivität (DCM) bei der Subgruppe Alt\_2 exzitatorische Verbindungen vom Precuneus zu SMA, SPL und VTG, die bei Subgruppe Alt\_1 nicht zu finden sind (Abbildung 17 und Abbildung 18).



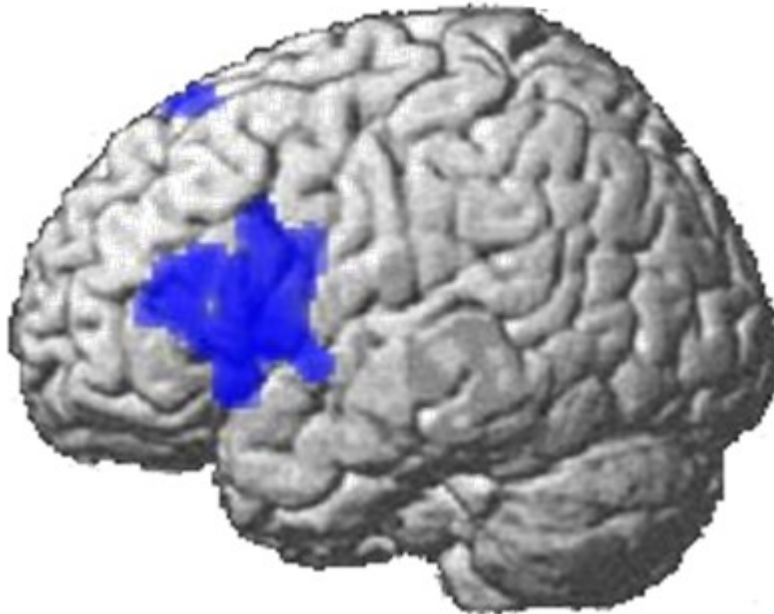
**Abbildung 17:** DCM (fMRT) Jung und Alt\_1 zeigen gleiche Verbindungen, gelbe Pfeile: signifikante exzitatorische Verbindungen.



**Abbildung 18:** DCM (fMRT) Alt\_1 vs. Alt\_2. Rote Pfeile sind zusätzliche exzitatorische Verbindungen vom Precuneus zu VTG, SPL und SMA in der Subgruppe Alt\_2.

## 2. VBM

Der Vergleich der grauen Substanz mittels VBM ergab bei der Gruppe Alt\_2 im Vergleich zur Gruppe Alt\_1 eine deutliche Minderung der grauen Substanz im linken IFG (BA 45; Abbildung 19).



**Abbildung 19:** VBM Vergleich der Subgruppen Alt\_1 vs. Alt\_2. In blau dargestellt die vermehrte Atrophie der Gruppe Alt\_2 im Vergleich zur Gruppe Alt\_1 im Bereich des IFG (vor allem BA 45).

## **6 Diskussion**

Die Ergebnisse der vorliegenden fMRT-Studie zeigen, dass eine „funktionelle Kompensation“ stattfinden kann, wenn altersassoziiert eine Atrophie der grauen Substanz vorliegt.

Im Folgenden wird detailliert auf das Netzwerk der Konzeptbildung beim Lernen unbekannter Objekte eingegangen. Daran anschließend werden die altersabhängigen Veränderungen bei der Konzeptbildung unbekannter Objekte näher erläutert und diskutiert.

### **6.1 FMRT-Daten**

#### **6.1.1 Netzwerk der Konzeptbildung**

Während des Lernprozesses unbekannter Objekte wird ein Netzwerk bestehend aus beidseitigen dorsalen und ventralen visuellen Streams aktiviert. Weiterhin werden Areale im lateralen (BA 6) und medialen prämotorischen Kortex (SMA), im dorsalen Bereich der pars opercularis und in der pars triangularis des IFG (BA 44d und BA 45) sowie in subkortikalen Regionen (Thalamus und Hippocampus) aktiviert. Diese Areale werden als „Objektnetzwerk“ zusammengefasst (Abbildung 6). Unser ermitteltes Netzwerk stimmt mit dem Aktivierungsmuster vorangegangener fMRT-Studien zur Objekterkennung überein (Johnson-Frey 2004, Lewis 2006, Menz et al. 2010, Weisberg et al. 2007). Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse, dass beim Konzeptlernen unbekannter Objekte keine zusätzlichen Areale aktiviert werden, sondern vielmehr eine Aktivierungsabnahme dieser Regionen (linker IFG, SMA und Thalamus) innerhalb des Objektnetzwerkes stattfindet (Abbildung 6). Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit den bisherigen Befunden von Menz et al. (2010). Wenn unbekannte Objekte den Status „bekannt“ erlangt haben, nahm die Aktivierung ebenfalls ab. Demnach ist zu vermuten, dass die Aktivitätsabnahme in diesen distinkten Regionen mit einer effizienten intersynaptischen Interaktion während des Lernprozesses zusammenhängt, die wir mit einer Aktivierungsabnahme während der fMRT-Messung darstellen.

#### **SMA**

Während die lateralen präfrontalen Regionen für die Vorverarbeitung von Bewegungen in ein Bewegungskonzept zuständig sind, beteiligt sich die mediale prämotorische Region des Objekterkennungsnetzwerkes (SMA) direkt an der Erstellung eines Bewegungskonzeptes. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass das prä-SMA während der Bewegungsplanung aktiviert wird und gemeinsam mit dem SMA (oder auch SMA proper)

während der Ausführung und des Lernens sequentieller Bewegungen aktiv ist (Halsband und Lange 2006, Zhang et al. 2012). Auch verschiedene kognitive Vorgänge, einschließlich Prozesse des Arbeitsgedächtnisses, die Durchführung sequentieller Bewegungen, visuomotorische Vorstellung sowie Bewegungskontrolle aktivieren das SMA (Zhang et al. 2012). Interessanterweise zeigen unsere Ergebnisse auch eine enge Verbindung zwischen dem SMA und dem BA 44 sowie BA 45, was eine regelmäßige Interaktion während des Lernens von Objektkonzepten zwischen diesen Regionen vermuten lässt.

### **Subkortikale Regionen**

Auch subkortikale Regionen (linkes Putamen und Thalamus) beteiligen sich an der Erstellung von Bewegungskonzepten, da ihre Aktivierung einen Teil der subkortiko-kortikalen motorischen Schleife darstellt (Lacourse et al. 2005), die während der Bewegungsplanung aktiviert wird (Haber und Calzavara 2009, Muller et al. 2012). Die motorische Schleife der Basalganglien erhält Inputs aus kortikalen Arealen und ist über den Thalamus mit den Regionen des Frontallappens (präfrontale, prämotorische Areale und SMA) verschaltet.

### **IFG**

Wissensrepräsentation von Konzepten ist auf neuronaler Ebene in ein verzweigtes Netzwerk von Hirnarealen integriert, die an der Ausführung spezifischer Prozesse der Informationsverarbeitung beteiligt sind (Barsalou et al. 2003, Gallese und Lakoff 2005, Martin 2007). Das Lernen von Objektkonzepten beruht auf einem Verständnis der zugrunde liegenden Prinzipien (Menz et al. 2010). Die notwendigen Informationen aus dem visuellen Kortex werden im dorsalen visuellen Stream (Beschaffenheit von Objekteigenschaften) und im ventralen visuellen Stream (Semantik) verarbeitet und müssen in ein Handlungskonzept integriert werden. Daher wird beim Betrachten von bekannten Objekten der prämotorische Kortex aktiviert (Chao et al. 1999, Chao und Martin 2000). Es ist also denkbar, dass der IFG an der Integration von Informationen aus den beiden visuellen Streams beteiligt ist, und diese Information (-semantische, intrinsische, sensorische und motorische Eigenschaften innerhalb des IFG) gesammelt für andere Areale (z.B. prämotorischer Kortex) zur Verfügung stellt. Diese Annahme stimmt mit den Erkenntnissen von Grèzes et al. (2003) überein, die den IFG als integrierende Schaltstelle für visuell wahrgenommene Bewegungen beschreiben. Außerdem wird dem präfrontalen Kortex (einschließlich IFG) gemäß den Erkenntnissen mehrerer Studien eine wesentliche Rolle bei der allgemeinen Konzeptrepräsentation (Binder et al. 2005, Miller et al. 2002, Miller et al. 2003), der Erkennung von Neuheiten (Kishiyama et al. 2009) oder der Bildung neuer Assoziation bezogen auf den „Aha“-Effekt (Qiu et al. 2010) zugeschrieben. Weiterhin übernimmt der IFG aufgabenunabhängige exekutive Kontrollfunktionen, d.h. er steuert kognitive Kontrollaktionen

und koordiniert Gedanken und Handlungen im Hinblick auf ein inneres Ziel (Fuster 2001, Miller und Cohen 2001, Miller et al. 2002, Wagner et al. 2001). Exekutive Kontrollprozesse beinhalten beispielsweise den Erhalt, die Kontrolle und die Manipulation von Informationen (Braver et al. 1997, Carpenter et al. 2000, Miller und Cohen 2001), die zielgerichtete Auswahl konkurrierender Informationen, die Hemmung aufgabenunspezifischer Informationen (Badre und Wagner 2007, Lundstrom et al. 2005, Wimber et al. 2008). Wir vermuten folglich, dass die integrative Rolle des IFG eine wesentliche Voraussetzung für die exekutiven Kontrollfunktionen darstellt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass BA 44 und BA 45 des IFG, die wir als „Brücke zwischen prä- und postrolandischen Arealen“ betrachten, häufig aktiviert sind, wenn kognitive Leistungen abgerufen werden. Daher betrachten wir den IFG als mögliche Integration von Informationen aus postrolandischen Arealen für die Weiterverarbeitung in prärolandischen Arealen (Ungerleider et al. 1998).

### **Canonical Neurons**

Nach den Erkenntnissen von Weisberg et al. (2007) reflektiert die Beteiligung des linken IFG nach dem Training mit neuen Objekten einen Teil des menschlichen Netzwerkes für „kanonische Neurone“ („canonical neurons“). Bislang wurden kanonische Neurone nur bei Affen und zwar im ventralen prämotorischen Kortex (F5) neben den „Spiegelneuronen“ beschrieben. Kanonische Neurone unterscheiden sich von Spiegelneuronen. Zwar feuern sowohl kanonische als auch Spiegelneurone bei der Ausführung objektbezogener Aktionen, aber nur kanonische Neurone reagieren allein schon beim Anblick eines Objektes. Im Gegensatz dazu feuern Spiegelneurone bei der Beobachtung objektbezogener Aktionen, die durch andere ausgeführt werden (Rizzolatti et al. 1988, Rizzolatti und Luppino 2001, Rizzolatti et al. 1998). Wenige fMRT-Studien an Menschen konnten eine Aktivierung des präzentralen Gyrus beim Objektbeobachten zeigen (Chao und Martin 2000, Grezes et al. 2003). Andererseits wurde der dorsale prämotorische Kortex während der Präsentation künstlicher Objekte ebenfalls aktiviert (Chao und Martin 2000, Grafton et al. 1997). Ob beim Menschen tatsächlich kanonische Neurone existieren oder diese beim Lernen von Konzepten von unbekannten Objekten in unserem dargestellten Netzwerk beteiligt sind, bleibt offen.

Wir vermuten, dass der linke IFG nicht nur ein bestimmtes Areal im Rahmen des Objektlernens darstellt, sondern einen Teil des Objekterkennungsnetzwerkes repräsentiert. Denn fMRT-Studien an Menschen der letzten zehn Jahre betonen, dass an der Beobachtung menschlicher Aktionen nicht nur eine Region, sondern ein ganzes Netzwerk beteiligt ist (Calvo-Merino et al. 2005, Caspers et al. 2010, Cross et al. 2009). Die vorwiegend linksseitige Lokalisation des bekannten Netzwerkes lässt vermuten, dass dieses Objektnetzwerk Teil eines weit ausgedehnteren Netzwerkes ist, welches bei Alterationen



eine Apraxie hervorrufen kann (Petreska et al. 2007, Vry et al. 2012). Auch die aktuelle Studie von Menz et al. (2010) unterstreicht die wichtige Rolle des IFG im Hinblick auf das Verständnis neuer Objektkonzepte und das Lernen von Objektkonzepten als wichtigen Bestandteil innerhalb der Apraxie-Forschung. Apraxie ist eine kognitive Funktionsstörung gelernter Bewegungen, die charakteristischerweise auch zur Beeinträchtigung bei der Imitation von Bewegungen oder bei der Pantomime des Gebrauchs von Objekten führt. Jüngst wurden in einer Studie die neuronalen Grundlagen von Imitation und Pantomime von Greifbewegungen untersucht (Hoeren et al. 2014). Zum Training mussten 96 Patienten in der akuten Phase nach einem linkshemisphärischen Schlaganfall Hand- und Fingerbewegungen imitieren sowie den Gebrauch von bekannten Objekten pantomimisieren. Mittels voxelbasierter Läsionsanalyse (voxelbasiertes Läsions-Symptom-Mapping) konnte die Einbeziehung des dorsalen und ventralen Streams durch Imitation und Pantomime untersucht werden. Die Ergebnisse zeigten, dass durch Imitation hauptsächlich der dorso-dorsale Stream (z.B. posteriorer intraparietaler Sulcus und superiorer Parietallappen) für die visuomotorische Umsetzung und zur Bewegungskontrolle aktiviert wird. Dagegen werden zusätzlich durch Pantomime der ventro-dorsale (supramarginaler Gyrus) und ventrale Stream (Capsula extrema) eingesetzt, um den Zugang zu gespeicherten Handlungsengrammen sowie das Abrufen von Objektaktionen zu ermöglichen.

### **fMRT-Limitation**

Eine Limitation der funktionellen Bildgebung besteht in ihrer eingeschränkten zeitlichen Auflösung. So bleibt unklar, ob nicht noch weitere Areale, die nicht dargestellt werden konnten, bei der Konzeptbildung eine Rolle spielen.

### **6.1.2 Altersassoziierte Veränderungen der Konzeptbildung**

Aus den fMRT-Daten geht hervor, dass sich zwischen der Gruppe Alt und der Gruppe Jung die Aktivierung des Precuneus altersabhängig während der Konzeptbildung unterscheidet (Abbildung 7).

Der Precuneus ist in der posteromedialen Region des Parietallappens (BA 7) lokalisiert. Funktionell übernimmt er eine bedeutende Rolle im Rahmen kognitiver Aufgaben, beispielsweise bei der visuell-räumlichen Wahrnehmung und bei Prozessen des episodischen Gedächtnisses. Auch das Selbstbild und das Bewusstsein werden vom Precuneus beeinflusst (Cavanna und Trimble 2006). Weitere Studien zeigten, dass der Precuneus einen Teil des Ruhezustandsnetzwerkes darstellt. Zu diesem Netzwerk gehören: Hippocampus, Thalamus, posteriorer cingulärer Kortex, Cuneus, Precuneus und superiorer temporaler Gyrus (Fransson und Marrelec 2008, Frings et al. 2010, Hafkemeijer et al. 2013).

Die Bezeichnung „Ruhezustandsnetzwerk“ bedeutet, dass der Precuneus und die oben genannten Hirnareale dieses Netzwerkes im Ruhezustand aktiviert sind und bei aufgabenspezifischen kortikalen Vorgängen deaktiviert werden (Frings et al. 2010). Bei Patienten mit Alzheimer Demenz (AD) oder „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) zeigte sich beispielsweise eine reduzierte Precuneus Deaktivierung (Frings et al. 2010). Dagegen wiesen fMRT-Studien im jungen gesunden Gehirn eine Deaktivierung des Precuneus während verschiedener Aufgaben nach (Fox und Raichle 2007). Frings et al. (2010) vermuten, dass die reduzierte Precuneus Deaktivierung sogar das Ausmaß der Hirnschädigung signalisieren könnte.

Vorangegangene Studien zeigten eine enge Korrelation zwischen kognitiven Leistungen und der Deaktivierung des Precuneus bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses (McKiernan et al. 2003, Pallesen et al. 2009). In der fMRT-Studie von McKiernan et al. (2003) und Pallesen et al. (2009) absolvierten die Probanden Höraufgaben. Die Ergebnisse zeigten, dass mit zunehmender Aufgabenkomplexität eine stärkere Deaktivierung im Ruhezustandsnetzwerk einherging. Diese Aktivitätsabnahme im Ruhezustandsnetzwerk spiegelt wahrscheinlich die Unterbrechung von Prozessen wider, die während des Ruhezustandes in unserem Gehirn stattfinden. Man fand außerdem, dass eine fehlende Unterdrückung der Aktivität im Ruhezustandsnetzwerk im Alter zu schlechterer kognitiver Leistung führt (Raichle et al. 2001).

In der Literatur wird der Precuneus auch im Zusammenhang mit dem sogenannten „encoding/retrieval flip“ (E/R-Flip) genannt. Es wird beschrieben, dass der Precuneus und andere Hirnareale des Ruhezustandsnetzwerkes beim Encodieren neuer Informationen (Lernen) deaktiviert werden und beim Abrufen von Informationen (Erinnern) aktiviert werden (Huijbers et al. 2012, Vannini et al. 2013). Das experimentelle Paradigma der vorliegenden Arbeit erforderte auch das Encodieren neuer Informationen, demzufolge ist die Deaktivierung des Precuneus bei den jüngeren Probanden nachvollziehbar. Die beobachtete geringe Deaktivierung des Precuneus in der Gruppe Alt deckt sich mit bisherigen Studien, in denen bei Patienten mit AD oder MCI eine reduzierte Precuneus Deaktivierung beim Encodieren beschrieben wurde (Frings et al. 2010). Dabei sei hier auch erwähnt, dass Probanden aus unserer Gruppe Alt im Alltag nicht auffällig sind. Teilt man unsere Gruppe Alt (je nach Precuneus Aktivierung) in zwei Gruppen, so zeigt sich in einer Gruppe eine geringere Deaktivierung im Bereich des Precuneus (Vannini et al. 2012, Vannini et al. 2013). Vannini et al. (2013) zeigten in ihrer Studie, dass ein reduzierter E/R-Flip und damit einhergehend eine reduzierte Modulierungsaktivität zu geringeren kognitiven Leistungen besonders im Rahmen von Gedächtnisaufgaben führe. In der vorliegenden Studie konnten wir keinen Unterschied im Erlernen neuer Objekte zwischen der Gruppe Alt und der Gruppe Jung feststellen, aber hierfür oder gerade hierfür eine „funktionelle Kompensation“ über den Precuneus darstellen.

Rajah und McIntosh (2008) zeigten, dass ältere Probanden Defizite in medialen temporalen und parietalen Funktionen beim Abrufen von Informationen durch die zunehmende Rekrutierung präfrontaler Regionen und des Precuneus funktionell kompensieren können. Sie fanden weiterhin, dass ältere Probanden die posterioren kortikalen Regionen und damit auch den Precuneus zu einem stärkeren Maß bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses einbeziehen im Vergleich zu jungen Probanden. Es stellt sich die Frage, warum sich innerhalb der Gruppe Alt, obwohl diese Gruppe genauso gut die kognitive Aufgabe innerhalb der MRT-Untersuchung gelöst hat wie die Gruppe Jung, zwei Gruppen mit unterschiedlichem Aktivierungsniveau des Precuneus darstellen lassen.

Wir konnten in der VBM eine Atrophie der grauen Substanz im Bereich des BA 45 zwischen beiden Alt-Gruppen feststellen (Abbildung 19). Dies sehen wir als Ursache für die „funktionelle Kompensation“ über den Precuneus (bei unserem Paradigma) an, denn wir konnten mittels der Korrelationsanalyse nachweisen, dass diejenigen Probanden, die eine stärkere Aktivierung des Precuneus zeigen, eine höhere Atrophie im Bereich des BA 45 zeigen und diese auch eine verminderte funktionelle Rückkopplung zwischen BA 45 und dem Precuneus bei der fMRT Aufgabe aufweisen.

Mit der aktuellen Studie können wir demzufolge einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem Precuneus und dem IFG herstellen, der mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die strukturellen Alterungsprozesse beeinträchtigt ist. Im ersten Teil dieser Diskussion wurde der IFG bereits als wichtiges Areal im Rahmen der Objekterkennung beschrieben. Wie bereits erwähnt, spielt der IFG eine entscheidende Rolle bei der Konzeptbildung unbekannter Objekte, indem er vermutlich die Integrationsstelle semantischer, intrinsischer, sensorischer und motorischer Information aus dem dorsalen und ventralen visuellen Stream darstellt. Der linke IFG (BA 45) übernimmt exekutive Aufgaben, wie z.B. die Planung und Koordination von Bewegungen, die Kontrolle und Überwachung kognitiver Prozesse sowie die Selektion von Informationen. In einer vorangegangenen Studie von Lundstrom et al. (2005) konnte nachgewiesen werden, dass der linke inferiore PFC (BA 45) und der Precuneus eine bedeutende Rolle bei der Informationsauswahl während des Abrufens von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis spielen. Beim Prozess des Abrufens werden der Precuneus und der linke inferiore PFC nacheinander aktiviert. Daraus könnte man ableiten, dass die Verbindung zwischen dem IFG und dem Precuneus dazu dient, nach alten oder neuen Informationen im Gedächtnis zu suchen.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass der linke IFG über seine Verbindung zum Precuneus versucht, die parallelen Repräsentationen, die ihn vom posterioren Kortex erreichen, zu hemmen, um ein neues Handlungskonzept zu erstellen. Diese Vermutung wird durch eine Studie unterstützt, die den linken ventrolateralen PFC (einschließlich BA 45) mit der Hemmung von interferierenden Informationen in Verbindung bringt (Wimber et al. 2008). Vor

kurzem wurde nachgewiesen, dass mit zunehmendem Rückgang der grauen Substanz, neue funktionelle Verbindungen im Ruhezustandsnetzwerk einhergehen (Hafkemeijer et al. 2013). Folglich ist zu vermuten, dass der linke IFG die neuronale Aktivität über den Precuneus als „Schaltstelle“ reguliert.

Liang et al. (2011) fand heraus, dass MCI-Patienten durch die Atrophie der grauen Substanz im Bereich des DLFPC eine reduzierte funktionelle Konnektivität aufweisen und gleichzeitig eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen dem linken DLFPC und dem rechten PFC zeigen. Die Ergebnisse dieser Studie reflektieren vermutlich einen funktionellen Kompensationsmechanismus bei MCI-Patienten.

## 7 Schlussfolgerungen

Lernen geht mit plastischen Veränderungen einher, sowohl auf struktureller, als auch auf funktioneller Ebene. Wir konnten zeigen, dass Lernen im höheren Alter genauso gut möglich ist, wie bei jungen Probanden. Diese Möglichkeit des Lernens im höheren Alter basiert jedoch auf einer funktionellen Kompensation bei altersassoziierter Atrophie der grauen Substanz. In dieser Arbeit konnten wir dies anhand eines kognitiven Paradigmas in fMRT feststellen und gleichzeitig die Veränderung der grauen Substanz untersuchen.

Fallstudien zeigen, dass ältere Büroangestellte, die an der Schreibmaschine ausgezeichnet schreiben können, die verlängerte Reaktionszeit dadurch ausgleichen, dass sie beim Schreibmaschineschreiben den Text antizipatorisch weiter vorauslesen (Salthouse 1991). Ebenso zeichnet sich das Klavierspielen älterer erfolgreicher Pianisten dadurch aus, dass sie ihre verlangsamte motorische Geschicklichkeit durch wissensbasierte antizipatorische Bewegungsabläufe kompensieren (Krampe 1994). Daraus lässt sich schließen, dass kompensatorische Prozesse im Alter eingesetzt werden, um das Performanz-Niveau aufrechtzuerhalten. Altern ist demzufolge ein dynamischer und biologischer Prozess, der durch neuronale Kapazität für funktionelle Reorganisation und Neuverteilung von Ressourcen die metabolischen und neurobiologischen Vorgänge im Alter kompensieren kann.

Es ist davon auszugehen, dass ab einem bestimmten Grad die funktionelle Kompensation nicht mehr greift, sodass eine Graduierung der oben beschriebenen Kompensation auf Verhaltensebene bis hin zur Hilfsbedürftigkeit erfolgt. Inwiefern man durch „gesundes Leben“ eine Atrophie der grauen Substanz, so wie in unserer Arbeit bei einer Gruppe von älteren Probanden festgestellt, verhindert oder verlangsamt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

(1) Statistisches Bundesamt 2011. Im Blickpunkt: Ältere Menschen in Deutschland und der EU,  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am 09.02.2015 um 10:11 Uhr.

(2) Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015,  
[https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=10404](https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10404), abgerufen am 09.02.2015 um 10:16 Uhr.

(3) Neurologie - Medizin für kluge Köpfe 2015, <http://www.junge-neurologen.de/die-neurologie/elf-krankheiten.html>, abgerufen am 09.02.2015 um 10:22 Uhr.

Badre D, Wagner AD. 2007. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45:2883-2901.

Baltes PB, Lindenberger U. 1997. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychol Aging*, 12 (1):12-21.

Barsalou LW, Kyle Simmons W, Barbey AK, Wilson CD. 2003. Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. *Trends Cogn Sci*, 7 (2):84-91.

Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J. 2003. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, 60 (3):393-398.

Begabungsforschung ÖZfBu. 2012. News and Science. Begabtenförderung und Begabungsforschung.

Binder JR, Westbury CF, McKiernan KA, Possing ET, Medler DA. 2005. Distinct brain systems for processing concrete and abstract concepts. *J Cogn Neurosci*, 17 (6):905-917.

Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5 (1):49-62.

Cabeza R. 2001. Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand J Psychol*, 42 (3):277-286.

- Cabeza R. 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17 (1):85-100.
- Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. 2002. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17 (3):1394-1402.
- Calvo-Merino B, Glaser DE, Grezes J, Passingham RE, Haggard P. 2005. Action observation and acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. *Cereb Cortex*, 15 (8):1243-1249.
- Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. 2000. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 10 (2):195-199.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. 2010. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage*, 50 (3):1148-1167.
- Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129 (Pt 3):564-583.
- Chao LL, Martin A. 2000. Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage*, 12 (4):478-484.
- Chao LL, Haxby JV, Martin A. 1999. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nat Neurosci*, 2 (10):913-919.
- Cross ES, Kraemer DJ, Hamilton AF, Kelley WM, Grafton ST. 2009. Sensitivity of the action observation network to physical and observational learning. *Cereb Cortex*, 19 (2):315-326.
- Draganski B, Ashburner J, Hutton C, Kherif F, Frackowiak RS, Helms G, Weiskopf N. 2011. Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage*, 55 (4):1423-1434.
- Fox MD, Raichle ME. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8 (9):700-711.
- Fransson P, Marrelec G. 2008. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42 (3):1178-1184.
- Frings L, Dressel K, Abel S, Saur D, Kummerer D, Mader I, Weiller C, Hull M. 2010. Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30 (4):334-343.
- Friston K, Holmes A, Worsley K, Poline J, Frith C, Frackowiak R. 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2:189-210.
- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. 1995. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 2:165-189.

- Fuster JM. 2001. The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30 (2):319-333.
- Gallese V, Lakoff G. 2005. The Brain's concepts: the role of the Sensory-motor system in conceptual knowledge. *Cogn Neuropsychol*, 22 (3):455-479.
- Gaser C. 2012. Hamburger SPM-Kurs.
- Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H. 2010. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*, 51 (3):943-951.
- Grafton ST. 2010. The cognitive neuroscience of prehension: recent developments. *Exp Brain Res*, 204 (4):475-491.
- Grafton ST, Fadiga L, Arbib M, Rizzolatti G. 1997. Premotor cortex activation during observation and naming of familiar tools. *Neuroimage* 6:231-236.
- Grezes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE. 2003. Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 18 (4):928-937.
- Haber SN, Calzavara R. 2009. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull*, 78 (2-3):69-74.
- Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, van de Wiel L, Middelkoop HA, van Buchem MA, van der Grond J, Rombouts SA. 2013. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*, 3 (4):353-362.
- Halsband U, Lange RK. 2006. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99 (4-6):414-424.
- Haug H, Eggers R. 1991. Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiol Aging*, 12 (4):336-338; discussion 352-335.
- Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, McAvoy M, Morris JC, Snyder AZ. 2004. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex*, 14 (4):410-423.
- Hedden T, Park D. 2001. Aging and interference in verbal working memory. *Psychol Aging*, 16 (4):666-681.
- Heinz H, Beyreuther K, Schlicht W. 2010. Altern gestalten. Medizin-Technik-Umwelt Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hoeren M, Kummerer D, Bormann T, Beume L, Ludwig VM, Vry MS, Mader I, Rijntjes M, Kaller CP, Weiller C. 2014. Neural bases of imitation and pantomime in acute stroke patients: distinct streams for praxis. *Brain*, 137 (Pt 10):2796-2810.



- Huijbers W, Vannini P, Sperling RA, C MP, Cabeza R, Daselaar SM. 2012. Explaining the encoding/retrieval flip: memory-related deactivations and activations in the posteromedial cortex. *Neuropsychologia*, 50 (14):3764-3774.
- Johnson-Frey SH. 2004. The neural bases of complex tool use in humans. *Trends Cogn Sci*, 8 (2):71-78.
- Jueptner M, Weiller C. 1995. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*, 2 (2):148-156.
- Kishiyama MM, Yonelinas AP, Knight RT. 2009. Novelty enhancements in memory are dependent on lateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 29 (25):8114-8118.
- Krampe RT. 1994. Maintaining excellence: Cognitive motor-performance in pianists differing in age and skill level. Berlin: Edition Sigma.
- Lacourse MG, Orr EL, Cramer SC, Cohen MJ. 2005. Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements. *Neuroimage*, 27 (3):505-519.
- Lewis JW. 2006. Cortical networks related to human use of tools. *Neuroscientist*, 12 (3):211-231.
- Liang P, Wang Z, Yang Y, Jia X, Li K. 2011. Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PLoS One*, 6 (7):e22153.
- Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM. 2005. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, 27 (4):824-834.
- Martin A. 2007. The representation of object concepts in the brain. *Annu Rev Psychol*, 58:25-45.
- May CP, Hasher L, Kane MJ. 1999. The role of interference in memory span. *Mem Cognit*, 27 (5):759-767.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. 2003. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*, 15 (3):394-408.
- Menz MM, Blangero A, Kunze D, Binkofski F. 2010. Got it! Understanding the concept of a tool. *Neuroimage*, 51 (4):1438-1444.
- Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167-202.
- Miller EK, Freedman DJ, Wallis JD. 2002. The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357 (1424):1123-1136.
- Miller EK, Nieder A, Freedman DJ, Wallis JD. 2003. Neural correlates of categories and concepts. *Curr Opin Neurobiol*, 13 (2):198-203.

- Muller K, Bacht K, Prochnow D, Schramm S, Seitz RJ. 2012. Activation of thalamus in motor imagery results from gating by hypnosis. *Neuroimage*, 66C:361-367.
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. 2001. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57 (4):632-638.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (24):9868-9872.
- Pallesen KJ, Brattico E, Bailey CJ, Korvenoja A, Gjedde A. 2009. Cognitive and emotional modulation of brain default operation. *J Cogn Neurosci*, 21 (6):1065-1080.
- Park DC, Polk TA, Mikels JA, Taylor SF, Marshuetz C. 2001. Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues Clin Neurosci*, 3 (3):151-165.
- Pauling L, Coryell CD. 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22 (4):210-216.
- Peelle JE, Cusack R, Henson RN. 2012. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage*, 60 (2):1503-1516.
- Penny WD, Stephan KE, Mechelli A, Friston KJ. 2004. Comparing dynamic causal models. *Neuroimage*, 22 (3):1157-1172.
- Petreska B, Adriani M, Blanke O, Billard AG. 2007. Apraxia: a review. *Prog Brain Res*, 164:61-83.
- Qiu J, Li H, Jou J, Liu J, Luo Y, Feng T, Wu Z, Zhang Q. 2010. Neural correlates of the "Aha" experiences: evidence from an fMRI study of insight problem solving. *Cortex*, 46 (3):397-403.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (2):676-682.
- Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. 2007. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci*, 1097:84-93.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 15 (11):1676-1689.
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. 2003. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*, 23 (8):3295-3301.

- Reuter-Lorenz PA, Lustig C. 2005. Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol*, 15 (2):245-251.
- Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. *Neuron*, 31 (6):889-901.
- Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. 1998. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106 (4):283-296.
- Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M. 1988. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*, 71 (3):491-507.
- Salthouse TA. 1991. *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Salthouse TA. 1996. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, 103 (3):403-428.
- Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J, Moran RJ, Friston KJ. 2009. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*, 46 (4):1004-1017.
- Terribilli D, Schaufelberger MS, Duran FL, Zanetti MV, Curiati PK, Menezes PR, Scazufca M, Amaro E, Jr., Leite CC, Busatto GF. 2011. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiol Aging*, 32 (2):354-368.
- Tyndall J. 1868. *Faraday as a discoverer*. London: Longmans, Green.
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV. 1998. A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (3):883-890.
- Vannini P, Hedden T, Huijbers W, Ward A, Johnson KA, Sperling RA. 2013. The ups and downs of the posteromedial cortex: age- and amyloid-related functional alterations of the encoding/retrieval flip in cognitively normal older adults. *Cereb Cortex*, 23 (6):1317-1328.
- Vannini P, Hedden T, Becker JA, Sullivan C, Putcha D, Rentz D, Johnson KA, Sperling RA. 2012. Age and amyloid-related alterations in default network habituation to stimulus repetition. *Neurobiol Aging*, 33 (7):1237-1252.
- Vry MS, Saur D, Rijntjes M, Umarova R, Kellmeyer P, Schnell S, Glauche V, Hamzei F, Weiller C. 2012. Ventral and dorsal fiber systems for imagined and executed movement. *Exp Brain Res*, 219 (2):203-216.
- Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL. 2001. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *Neuroimage*, 14 (6):1337-1347.
- Ward NS, Swayne OB, Newton JM. 2008. Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: an fMRI study. *Neurobiol Aging*, 29 (9):1434-1446.
- Weisberg J, van Turenout M, Martin A. 2007. A neural system for learning about object function. *Cereb Cortex*, 17 (3):513-521.

- Wimber M, Bauml KH, Bergstrom Z, Markopoulos G, Heinze HJ, Richardson-Klavehn A. 2008. Neural markers of inhibition in human memory retrieval. *J Neurosci*, 28 (50):13419-13427.
- Zhang S, Ide JS, Li CS. 2012. Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *Cereb Cortex*, 22 (1):99-111.

## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Entwicklung der älteren Bevölkerung in Deutschland von 1990 bis 2060 (Statistisches Bundesamt, <a href="http://www.destatis.de">www.destatis.de</a> ). .....	3
Abbildung 2: Paradigmen-Design (schematisch anhand von zwei Stimuli Beispielen verdeutlicht). <i>Das verwendete Event-related Design wird für jeden Trial folgendermaßen durchgeführt: Bild (Picture Event) 5 s, Antwort zum Bekanntheitsgrad (Bekannt? Ja oder Nein) (Response Event) 2 s, ISI 6-10 s, Video (Video Event) 3.6-5.2 s, Antwort zum Verständnisgrad (Verstanden? Ja oder Nein) (Response Event) 2 s, ISI 6-10 s.</i> .....	17
Abbildung 3: Überblick SPM-Datenanalyse (Gaser 2012). .....	19
Abbildung 4: Designmatrix (Beispiel). .....	21
Abbildung 5: Neuronale Aktivierung während der Konzeptbildung, Video_1_unbekannt > Ruhe (alle Probanden, $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts). .....	27
Abbildung 6: Neuronale Aktivierung während des Konzeptlernens unbekannter Objekte (alle Probanden, $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). Die Aktivierung nimmt in distinkten Bereichen wie BA 44d, BA 45, SMA sowie in subkortikalen Regionen (Thalamus) ab, wenn die (vorher) unbekannten Objekte (in der ersten Session) ein zweites Mal in der zweiten Session (jetzt bekannt) präsentiert werden ( $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). .....	28
Abbildung 7: Aktivierung Video_1_unbekannt (Alt) > Video_1_unbekannt (Jung), $p < 0,05$ (FWE korrigiert). .....	30
Abbildung 8: (Aktivierungs-) Effektstärken im Bereich des Precuneus, Video_1_unbekannt (Alt) > Video_1_unbekannt (Jung). .....	31
Abbildung 9: Atrophie der grauen Substanz der Gruppe Alt, Jung > Alt, $p < 0,001$ (FWE korrigiert). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts). .....	32

Abbildung 10: Ergebnis der Korrelationsanalyse: Die graue Substanz beidseits im Bereich BA 45 (rot) des IFG korreliert negativ mit der Precuneus Aktivierung, $p < 0,05$ (FWE korrigiert). Sicht von vorne (obere Reihe links), hinten (obere Reihe rechts), rechts (mittlere Reihe links), links (mittlere Reihe rechts), unten (untere Reihe links), oben (untere Reihe rechts).....	33
Abbildung 11: Korrelationsanalyse der Aktivierung im Bereich des Precuneus (-6 / -64 / 40) und dem Maß an grauer Substanz im Bereich des BA 45 links.....	33
Abbildung 12: Korrelationsanalyse der Aktivierung im Bereich des Precuneus (-6 / -64 / 40) und dem Maß an grauer Substanz im Bereich des BA 45 rechts. ....	34
Abbildung 13: Winning Model (Modell 8) der insgesamt 12 Modelle der effektiven Konnektivitätsanalyse (enthält u.a. Verbindungen in beide Richtungen). ....	34
Abbildung 14: Signifikante Verbindungen der Gruppe Jung (grüne Pfeile: exzitatorische Verbindungen, blaue Pfeile: inhibitorische Verbindungen). ....	36
Abbildung 15: Signifikante Verbindungen der Gruppe Alt (grüne Pfeile: exzitatorische Verbindungen). ....	37
Abbildung 16: Effektstärken im Bereich des Precuneus, Alt_2 > Alt_1.....	38
Abbildung 17: DCM (fMRT) Jung und Alt_1 zeigen gleiche Verbindungen, gelbe Pfeile: signifikante exzitatorische Verbindungen. ....	39
Abbildung 18: DCM (fMRT) Alt_1 vs. Alt_2. Rote Pfeile sind zusätzliche exzitatorische Verbindungen vom Precuneus zu VTG, SPL und SMA in der Subgruppe Alt_2. ....	39
Abbildung 19: VBM Vergleich der Subgruppen Alt_1 vs. Alt_2. In blau dargestellt die vermehrte Atrophie der Gruppe Alt_2 im Vergleich zur Gruppe Alt_1 im Bereich des IFG (vor allem BA 45). ....	40

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Peak Voxel (MNI Koordinaten) der relevanten Hirnareale des Objektlernens ( $p < 0,05$ (FWE korrigiert)), *corrected for small volumes (5 mm Radius). ....	29
Tabelle 2: Die signifikanten Modellparameter (** $p < 0,05$ ) der jeweiligen Gruppen. Es wurden nur die Parameter geschätzt, für die es im Modell eine Verbindung gibt. ....	36

### 9.3 Flyer und Objekte

**Senioren gesucht,**

**die fit sind**  
und  
**uns helfen nachzuweisen,**  
**dass man auch im Alter noch was**  
**lernen kann!**

Die Forschergruppe  
**Sektion**  
**Neuro-**  
**rehabilitation**  
der Neurologischen  
Klinik der Uni Jena



untersucht die  
neuronale Plastizität  
des Gehirns  
im Alter mit Hilfe  
funktioneller MRT  
und Magnetstimulation.

**Falls Sie älter als 50 Jahre sind und**  
**mitmachen möchten,**  
**freuen wir uns, wenn Sie uns kontaktieren!**

**Sektion Neurorehabilitation Tel.: 03641-9323566**

**Anhang 1:** Flyer zum Werben von Probanden



## Die 14 bekannten Objekte



**Anhang 2:** Zimmermannshammer



**Anhang 3:** Nussknackerzange



**Anhang 4:** Kombizange



**Anhang 5:** Kartoffelstampfer



**Anhang 6:** Abtropflöffel



**Anhang 7:** Korkenzieher



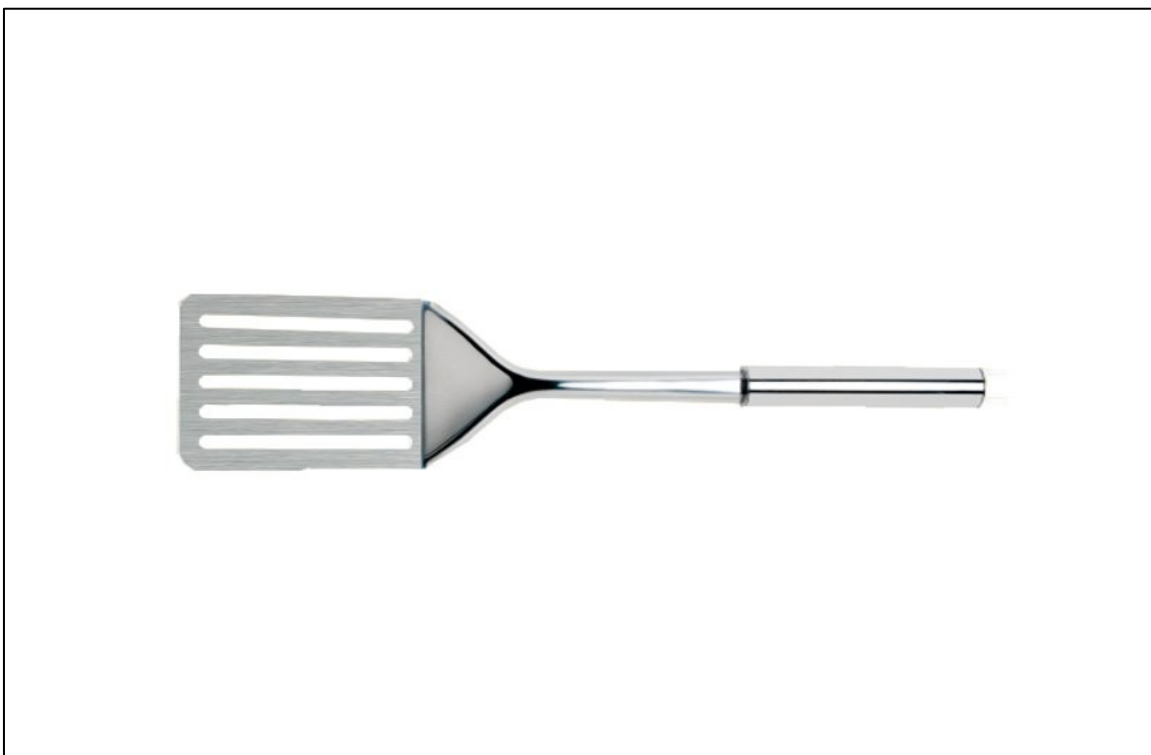
**Anhang 8:** Schere



**Anhang 9:** Schneebesen



**Anhang 10:** Schraubenschlüssel



**Anhang 11:** Wender



**Anhang 12:** Kartoffelschäler



**Anhang 13:** Rechen



**Anhang 14:** Wasserpumpenzange



**Anhang 15:** Zitronenpresse

## Die 14 unbekannten Objekte



**Anhang 16:** Mutternsprenger



**Anhang 17:** Orangenschäler





**Anhang 18:** Ski Kantenschleifer



**Anhang 19:** Schlageisen



**Anhang 20:** Nussknacker



**Anhang 21:** Zitronenpresse



**Anhang 22:** Walnussknacker



**Anhang 23:** Zündkerzensteckerzange



**Anhang 24:** Ananasstecher



**Anhang 25:** Eierköpfer



**Anhang 26:** Lochentgrater



**Anhang 27:** Gipsrhobel



**Anhang 28:** Hummergabel



**Anhang 29:** Abisolierzange

## **9.4 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Farsin Hamzei für die Bereitstellung des Themas sowie seine engagierte, geduldige und stets zeitnahe Unterstützung bei der Bewältigung der vorliegenden Arbeit. Ich möchte mich insbesondere auch für die vielen hilfreichen Tipps und die große Geduld beim Korrekturlesen dieser Dissertation bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Gundula Seidel für die große Unterstützung bei allen auftretenden Fragen. Sie stand mir mit zahlreichen Anregungen bei der Interpretation der erhobenen Daten und bei der Literaturrecherche immer helfend zur Seite. Darüber hinaus bedanke ich mich für das Korrekturlesen dieser Dissertation.

Großer Dank gilt auch Frau Juliane Blessin für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit während der Phase der Probandenuntersuchungen im Kernspintomographen des MRT-Forschungszentrums für Radiologie des Universitätsklinikums Jena.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht unterstützten. Ferner danke ich meiner Oma, die mich stets motivierte und viel Kraft und Durchhaltevermögen in den wöchentlichen Telefonaten zusprach. Ein großer Dank gilt auch meinem Freund, der mir jederzeit verständnisvoll zur Seite stand.

## **9.5 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Farsin Hamzei,  
Dr. Gundula Seidel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Radebeul, 16.04.2016

Julia Wendler